N° 48

L'ÉOSINOPHILE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 28 Avril 1903

PAR

L.-J.-Victor AUDIBERT

NÉ A MARSEILLE LE 23 DÉCEMBRE 1876
INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE
ANCIEN EXTERNE DES MÊMES HOPITAUX
PRÉPARATEUR DE PATHOLOGIE INTERNE
PREMIER LAURÉAT DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES BOUCHES-DU-RHONE
(PRIX DES INTERNES)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PARIS
C. NAUD, ÉDITEUR
3, RUE RACINE, 3

1903

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545808_0003

L'ÉOSINOPHILE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻). . . . . DOYEN
FORGUE. . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale..	MM. GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétr. et gynécol.	GRYNFELTT.
— — ch. du cours, M. PUECH.	
Thérapeutique et matière médicale.. . .	HAMELIN (✻).
Clinique médicale..	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie.	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie.	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils.	ESTOR.
Microbiologie.	RODET.
Médecine légale et toxicologie.	SARDA.
Clinique des maladies des enfants. . . .	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS.

Doyen honoraire: M. VIALLETON.

Professeurs honoraires:
MM. JAUMES, PAULET (O. ✻), E. BERTIN-SANS (✻).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.	IMBERT L., agrégé.
Pathologie générale.	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE.	MM. VALLOIS.	MM. IMBERT.
RAUZIER.	MOURET.	VEDEL.
MOITESSIER.	GALAVIELLE.	JEANBRAU.
DE ROUVILLE.	RAYMOND.	POUJOL.
PUECH.	VIRES.	

M. H. GOT, *secrétaire*.

Examinateurs de la Thèse

MM. GRASSET, *président.*	MM. RAUZIER, *agrégé.*
BOSC, *professeur.*	VEDEL, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

C. AUDIBERT

SYNDIC LIQUIDATEUR PRÈS LE TRIBUNAL DE COMMERCE

A MA MÈRE

C. DE MONIER D'ARNAUD

A vous deux avant tous, l'hommage respectueux de votre fils, faible reconnaissance de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour lui.

A MONSIEUR JOSEPH THIERRY

DÉPUTÉ DE MARSEILLE

La bienveillante amitié que vous m'avez toujours manifestée, et les sympathies dont vous m'avez entouré m'imposent un impérieux devoir à la reconnaissance. Je ne saurais mieux vous la traduire qu'en vous priant de vouloir bien accepter l'hommage de ma thèse inaugurale.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. ODDO

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HOPITAUX

Comment ne pas dédier ce travail à celui qui l'a pour ainsi dire inspiré en m'engageant dès les premiers jours de mon Internat à poursuivre l'étude du sang, au Professeur plein de talent qui, non content de m'attacher à son laboratoire, m'a fait l'honneur de collaborer à ses travaux, à celui dont j'ai pu apprécier toute la délicatesse des sentiments, les qualités du cœur, et que je me suis habitué depuis longtemps à considérer moins comme un maître que comme un ami.

A MM. LES DOCTEURS LAGET ET BOINET

PROFESSEURS DE CLINIQUE MÉDICALE

Par votre science et votre sûreté de diagnostic vous m'avez complètement familiarisé avec la clinique médicale. Très touché des marques de sympathie que vous n'avez cessé de me témoigner durant mon Internat, je vous prie d'agréer mes respectueux remerciements et l'assurance de mon profond attachement.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE ET DES HOPITAUX

C'est pour moi un devoir bien doux d'avouer que tout ce que je sais en médecine, je le dois au talent et au dévouement de ceux à qui je suis heureux de témoigner ici ma reconnaissance.

A MON CAMARADE LE DOCTEUR OLMER

PROFESSEUR SUPPLÉANT A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Tu sais combien je me suis réjoui de ton succès si complet et si mérité. Crois-moi ton ami dévoué et reçois mes remerciements pour les bons conseils que tu veux bien me prodiguer.

A MES CAMARADES DES HOPITAUX

A l'heure où je quitte le tablier d'Interne pour revêtir la robe d'Esculape je n'oublierai jamais les bons instants, hélas trop courts ! passés au milieu de vous.

A MM. LES ADMINISTRATEURS DES HOSPICES

J'ai toujours trouvé auprès de vous l'accueil le plus aimable et le plus bienveillant. Agréez l'assurance de ma respectueuse sympathie et de ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRASSET

ET A MES JUGES

Merci du grand honneur que vous voulez bien me faire en acceptant de siéger pour la soutenance de ma thèse inaugurale.

INTRODUCTION

Le père de la pathologie cellulaire, Virchow, dut, au crépuscule de sa longue carrière, éprouver une intime satisfaction à constater que le présent appartenait réellement à l'hématologie, lui qui, dans une sorte de vue prophétique, s'écriait, il y a près de cinquante ans : « Je réclame, pour le globule blanc, une place dans la pathologie. »

Cette pathologie du leucocyte est vaste, complexe, subtile, comme l'ont montré, plus tard, les belles découvertes d'Erlich, de Denys, d'Hayem, de Jolly, de Dominici et de bien d'autres encore. Aussi, celui qui s'adonne à son étude est-il obligé, pour mener à bien son travail, de n'envisager qu'une modeste parcelle, qu'il pourra approfondir, tourner et retourner à son gré, pour lui donner la mise au point qu'il juge convenable ; et, lorsque sa petite pierre sera façonnée et polie, il aura ainsi concouru à l'édification finale de l'édifice, car, dans la science du sang, tout est en harmonie parfaite, comme dans une chaîne où chaque anneau concourt à l'unité, sans qu'il soit possible d'en distraire un seul.

Nous nous sommes borné, pour notre part, à l'étude d'une seule cellule que charrie le torrent circulatoire, au milieu de beaucoup d'autres : *la cellule éosinophile*, celle sur la nature intime de laquelle les savants discutent encore et que nous avons qualifiée de *mystérieuse*. Cette étude que nous présentons aujourd'hui comme sujet de notre thèse inaugurale est le résultat de plus de trois ans de patientes recherches. Aux premiers jours de notre Internat, en effet, et sur les conseils de notre Maître, le Pr Oddo, nous avons travaillé spécialement l'hématologie, et, malgré la multitude des travaux, malgré le nombre, vraiment extraordinaire, des chercheurs dans cette voie, nous avons pensé que le dernier mot était loin d'être dit sur une question aussi délicate et aussi féconde en résultats expérimentaux, et surtout sur cette question de l'acidophile.

En parcourant les nombreux travaux qu'a suscités la cellule éosinophile, nous avons remarqué qu'à part l'excellente, mais déjà trop vieille monographie de Zappert, la bonne, malheureusement trop courte et peu explicite thèse de Ligouzat, en 1894, il n'avait été opéré aucune synthèse générale des connaissances acquises sur ce leucocyte ; nous avons constaté la diversité des opinions, la bizarrerie des hypothèses émises sur la nature et les fonctions de ce globule particulier, et enfin, disons-le, la fausseté de certaines idées qui jurent avec les grands principes fondamentaux de l'hématologie.

Le but que nous nous sommes assigné a été double : d'abord, mettre un peu d'ordre dans tous ces travaux épars, véritable labyrinthe d'expériences, de théories, de

vues doctrinales ou philosophiques, et ensuite, recueillant dans cette synthèse tout ce qui pouvait nous servir, y ajoutant des recherches personnelles, et quelquefois des idées très personnelles, élucider quel est le rôle physiopathologique de l'éosinophile.

Chaque partie, chaque chapitre, chaque ligne, pour ainsi dire, de notre thèse concourt à la solution de ce problème si délicat, et, disons-le par anticipation, nous sommes arrivé à accepter pleinement les idées de l'école d'Erlich et à conclure que l'oxyphile est bien une glande unicellulaire, mobile, déversant dans la circulation et même dans les tissus un produit d'élaboration protoplasmique qui n'est autre que la granulation α.

Alors que nous touchions presque à la fin de notre travail, c'est-à-dire en octobre 1902, a paru le livre de M. Levaditi « *Le leucocyte et ses granulations* ». Nos conclusions générales sont identiques à celles de cet hématologue distingué : certains chapitres même, n'étaient la longueur et l'abondance de notre sujet, sont superposables et semblent presque indiquer un travail fait en commun avec l'élève d'Erlich. Nous sommes heureux et flatté de cette communion d'idées.

Cependant, nous avons désiré aller plus loin que M. Levaditi, plus loin qu'Erlich. La granulation est bien un produit de sécrétion, soit, mais le problème ne saurait se terminer à cette constatation. Une question toute naturelle se posait encore à l'esprit : quel est finalement le pourquoi de cette sécrétion interne ? Nous lui avons donné une réponse qui a découlé tout naturellement de notre étude.

Notre travail est divisé en trois parties que nous avons schématisées dans le tableau suivant :

PREMIÈRE PARTIE

L'éosinophile en général.

I. — Recherche de l'éosinophile dans le sang. 15
II. — Morphologie de l'éosinophile. 36
III. — Propriétés des éosinophiles. 49
IV. — L'éosinophile dans la série animale. 60
V. — Genèse de l'éosinophile. 72
VI. — Sa mort.. 87

DEUXIEME PARTIE

L'éosinophilie.

Chapitre I. — *Éosinophilie hématique.*

I. — Étude de l'éosinophile dans les processus aigus. 92
II. — — dans les processus chroniques. . . . 110
III. — — dans la leucémie. 120
IV. — — dans les dermatoses. 138
V. — — dans le parasitisme. 171
VI. — — dans les intoxications. 182
VII. — — dans les autres affections. 188

Chapitre II. — *Eosinophilie locale.*

I. — Dans les tissus. 200
II. — Dans les crachats.. 203
III. — Dans le pus. 212
IV. — Dans les liquides organiques. 215
V. — Éosinophilie intestinale. 218
VI. — Genèse de ces éosinophiles. 225

TROISIÈME PARTIE

Problème physio-pathologique.

Chapitre I. — *Nature de la granulation acidophile.*

Chapitre II. — *Son rôle dans l'économie.*

I. — Réfutation des hypothèses. 257
II. — Théorie des antiphtères.. 283

Toute cette étude n'est qu'une introduction à un travail expérimental que nous avons déjà entrepris en vue d'asseoir définitivement sur des faits précis les données un peu théoriques que nous allons exposer sur la cellule éosinophile.

V. A. 1903.

PREMIÈRE PARTIE

L'ÉOSINOPHILE EN GÉNÉRAL

« Le sang, dit Renaut, est caractérisé par l'union, au sein d'un plasma vivant, d'éléments différenciés particuliers appelés globules rouges et de cellules lymphatiques identiques pour la forme et pour la fonction à celles existant dans la lymphe proprement dite. »

A l'état physiologique, tandis que l'hématie est, dans l'espèce humaine, toujours identique à elle-même, unique en son genre, le globule blanc, véritable élément cellulaire, affecte les formes les plus variées, déjà reconnues par les premiers hématologistes qui examinèrent le sang. Ceux-ci pensèrent qu'il n'existait qu'un seul type de cellules blanches, présentant plusieurs phases successives de transformation, caractérisées par la forme du noyau et le volume du protoplasma ; plus tard, la découverte des granulations par Wharton Jones, en permettant une différenciation de ces diverses formes entre elles, justifia la division générale des leucocytes en granuleux et non

granuleux. Mais ce fut tout jusque vers 1878, et les classifications données furent toutes basées sur ce fait de constatation auquel on n'attachait jusqu'alors qu'une importance toute relative de classement.

A cette époque, les travaux d'Erlich, en dotant l'hématologie d'une technique simple, précise, toujours identique à elle-même, démontrèrent que les globules blancs représentaient, en fin de compte, des unités distinctes, tirant leur individualité non pas de la forme ou du volume nucléaire, non pas de l'abondance protoplasmique, mais de la présence de corpuscules particuliers, arrondis ou ovalaires, fins ou grossiers, peu apparents ou réfringents, qui remplissaient l'intérieur de la cellule. Ces corpuscules n'étaient autres que les granulations entrevues par Wharton Jones et, suivant qu'elles se coloraient de façon différente par les réactifs tinctoriaux, le professeur de Francfort les désigna sous le nom des premières lettres de l'alphabet grec : granulations α, β, γ, δ, ε, caractérisant chacune une espèce leucocytaire définie.

Grâce à ces données nouvelles fournies par l'école d'Erlich, l'histologie sanguine, maintenant toujours la grande division entre leucocytes non granuleux et leucocytes granuleux, parvint à isoler parmi ceux-ci autant d'espèces différentes qu'il existe de granulations, et cette notion, fournie par les réactions tinctoriales, fut, dans la suite, contrôlée et vérifiée par d'autres recherches, cliniques, anatomo-pathologiques, histo-chimiques, en sorte qu'à l'heure actuelle les globules blancs peuvent se diviser ainsi :

Leucocytes non granuleux (1).	*Lymphocyte*. Petite cellule à protoplasma homogène, à gros noyau arrondi, fortement coloré, occupant presque tout l'intérieur de la cellule.
	Mononucléaire. Grande cellule à noyau unique, de forme variable, mal coloré, n'occupant qu'une partie de la cellule.
Leucocytes granuleux.	*Polynucléaire neutrophile* (à granulation ε) qui ne se colore d'une façon élective ni par les solutions acides ni par les solutions basiques.
	Mastzellen (à granulation δ), polynucléaires dont les granulations se colorent d'une façon élective par les bases.
	Éosinophiles (à granulation α), polynucléaires dont la granulation se colore d'une façon élective par les solutions acides en particulier celles d'éosine.

Chaque leucocyte possédant une individualité propre, ce sont autant d'espèces variées, irréductibles les unes dans les autres.

Cette notion, apparemment si simple et que nous admettons *a priori*, est en réalité fort difficile à prouver. C'est la question à la fois la plus délicate, la plus complexe et la plus vaste de l'hématologie.

C'est cette question que nous nous proposons de résoudre à propos du leucocyte éosinophile. Cette cellule, encore appelée *cellule à granulation α* ou simplement *cellule α leucocyte acidophile* ou *oxyphile*, est donc caractérisée par la présence, dans son protoplasma, de corpuscules arrondis, les premiers dans la classification d'Erlich,

(1) Des expériences toutes nouvelles (Wolf, Michaëlis, Mesincescu) tendraient à prouver qu'il n'existe pas de leucocytes non granuleux et que les formes rangées dans cette catégorie renferment aussi des granulations. Les faits ne sont pas assez nombreux pour qu'il soit permis de les généraliser ; c'est pourquoi nous donnons encore la classification ci-dessus.

c'est-à-dire se colorant d'une façon intense par les solutions acides.

Pour atteindre le but que nous nous sommes assigné, nous étudierons d'abord dans une première partie, et sous forme de généralités, les caractères morphologiques, histogénétiques et évolutifs de l'éosinophile ; nous verrons déjà, après ce travail préliminaire, comment, par sa forme, son aspect, son origine, le leucocyte représente dans le sang circulant une espèce distincte des autres.

Cette individualité s'accusera davantage dans notre seconde partie, lorsque, suivant les variations de l'éosinophile dans les divers états morbides, nous constaterons qu'il possède sa pathologie propre, n'ayant avec celle de ses voisins aucun caractère commun.

Enfin, toutes ces considérations nous amèneront à une conclusion logique : c'est que l'éosinophile, possédant une granulation spéciale, apparaissant spécialement pour signer certaines affections, ou disparaissant dans d'autres à des moments déterminés, doit posséder dans l'économie une fonction bien spéciale aussi, absolument distincte du rôle confié aux autres formes leucocytaires.

Notre première partie comprendra donc, dans des chapitres divers, tout ce qui a trait à la recherche de l'éosinophile dans le sang et les tissus (fixation, coloration, numération), tout ce qui touche à sa morphologie chez l'homme et dans la série animale, tout ce qui se rapporte à ses propriétés physiologiques, à sa genèse et à sa mort.

*
* *

I. — Recherche de l'Éosinophile dans le sang (1).

La prise du sang se fait par simple piqûre, de préférence à la face dorsale de la dernière phalange et non à la face palmaire ; la piqûre est ainsi beaucoup moins douloureuse. L'étalement doit être très rapide, au moyen d'une lame rodée, ou mieux, comme nous le pratiquons journellement, avec une simple carte de visite.

1. *Fixation.* — Tous les fixateurs ne sauraient être avantageusement employés pour la coloration des éosinophiles. C'est ainsi que l'alcool absolu est un très mauvais fixateur ; avec lui, les granulations sont très mal distinguées.

Le formol à 1 pour 100, en solution alcoolique, est préférable, mais n'est pas encore parfait ; il suffit de verser quelques gouttes sur la lame pendant une ou deux minutes.

L'acide osmique à 1 pour 100 fixe très bien, en 15 ou 20 secondes ; mais ce fixateur laisse beaucoup à désirer pour la coloration des granulations en général, et celle des éosinophiles en particulier, qui n'arrivent jamais à être bien nets.

Un bon fixateur est celui de Nitriforoff. C'est celui que nous employons constamment. Il est composé d'un mélange, à volumes égaux, d'alcool absolu et d'éther anes-

(1) Notre étude très complète de l'éosinophile nous oblige à répéter ici ce que nous avons déjà dit dans un article précédent (Le globule éosinophile. Recherche et morphologie. *Presse médicale*, 29 octobre 1902).

thésique : on plonge les lames dans ce bain, suivant un temps variable ; certains auteurs font varier les limites de ce temps entre 1 et 24 heures. Il est évident que les imprégnations prolongées donnent des fixations plus complètes et plus durables ; mais, pour les examens courants, il suffit de verser quelques gouttes sur la lame et de laisser évaporer, à l'air libre, jusqu'à dessiccation. Ce procédé de fixation est celui qu'on peut toujours employer avec tous les colorants, sauf avec le triacide.

Quand on veut obtenir des granulations acidophiles colorées avec ce mélange, tous les procédés énoncés plus haut sont défectueux. Il faut alors s'adresser aux agents physiques et, en particulier, à la chaleur.

C'est, certainement, le meilleur procédé, conservant bien la forme des éléments anatomiques et donnant la plus grande netteté aux granulations éosinophiles. Les pièces sont étalées et séchées à l'air libre, puis fixées de deux façons : *a*) on peut utiliser la platine chauffante, que l'on porte à 110 degrés ; pour arriver exactement à cette température, on est obligé de laisser tomber, successivement, sur la plaque de métal, une goutte d'eau, de toluène et de xylol ; les points d'ébullition de chacun de ces liquides étant connus, il est facile d'apprécier le degré de chaleur demandé ; *b*) on peut encore se servir d'étuves, soit d'étuves en porcelaine, soit d'étuve Poupinel, munie du régulateur Raulin, soit d'étuve à toluène comme l'emploie Debove.

Le temps de la fixation est, généralement, de une à deux minutes, mais on peut aller jusqu'à une heure ou deux, en se rappelant qu'il ne faut pas trop dépasser ces

limites car les températures trop élevées altèrent les éléments du sang.

Nous avons dit que ce mode de fixation était le plus parfait, mais, comme on le voit, il est loin d'être le plus pratique ; il exige des manipulations très délicates et des appareils spéciaux. Jusqu'en 1901, ce fut, malheureusement, le seul qui permît d'utiliser le triacide ; mais, à cette époque, Josué communiquait à la *Société de Biologie* un procédé nouveau par le chloroforme.

On étale le sang et on le laisse sécher à l'air, puis on immerge la lame dans un bain de chloroforme ; il n'est presque pas possible de verser le chloroforme goutte à goutte, car celui-ci s'évapore trop rapidement. Le temps de fixation est de deux minutes ; après quoi, on retire la préparation pour la laisser sécher à l'air libre. Cette méthode, malgré les critiques que lui adresse Jolly dans les *Archives de médecine expérimentales* de janvier 1902, donne les images les plus nettes, avec tous les colorants.

Enfin, tout dernièrement, Lenoble et Dominici ont expérimenté un nouveau procédé qui leur permet d'obtenir d'excellentes colorations des granulations, même par le triacide, et surtout par le triacide. Il consiste à exposer le sang, desséché et étalé, aux vapeurs qui se dégagent d'une solution alcoolique de bichlorure, d'hydrargyre et d'iode. A cet effet, on prépare les solutions suivantes :

A *Solution Lenoble.*	Bichl. de Hg.	à saturation.
	Alcool absolu.	40 grammes.
	Faire dissoudre et ajouter	
	Teinture d'iode fraîche (sol. au 1/12).	6 grammes.

Le liquide, ainsi obtenu, doit avoir la couleur du vieux madère.

B *Solution Dominici.*	Bichlorure de Hg.	à saturation.
	Alcool absolu.	35 grammes.
Faire dissoudre et ajouter :		
	Teinture d'iode.	15 —

On dépose la lame sur les bords d'un godet renfermant une des deux solutions, sur une épaisseur de deux millimètres environ, au-dessus du bord du godet, de façon à rapprocher, le plus possible, le sang à fixer de la surface des liquides fixatifs, tout en évitant de le mettre en contact direct.

La fixation dure 15″ avec la solution A, et 4″ avec la solution B ; la préparation est alors lavée à l'alcool absolu.

Le triacide doit agir un quart d'heure avec A et 35 minutes avec B, puis on lave à l'eau distillée et on sèche à la chaleur douce.

Ce procédé, que nous n'avons pas expérimenté, donne, paraît-il, de très beaux résultats, meilleurs avec la solution A qu'avec la solution B ; mais les fixateurs ne se conservent pas au delà de quatre jours, et encore à condition d'être enfermés dans des flacons hermétiquement clos, placés à l'abri de la lumière.

Ce sont là, croyons-nous, de sérieux désagréments.

En résumé, la fixation des éosinophiles est variable ; la méthode de choix, pour les raisons que nous avons indiquées plus haut, est celle de Josué, permettant de faire agir même le triacide. S'il n'est pas nécessaire d'employer ce dernier réactif, on peut se servir avantageusement du procédé de M. Nitriforoff.

2. *Coloration.* — Ce qui distingue l'éosinophile des autres globules, c'est précisément son affinité pour les couleurs acides. Biondi proposait, pour cette raison, de l'appeler acidophile ; or, parmi ces couleurs, l'éosine est de beaucoup la plus employée et les acidophiles ont une affinité particulière pour elle ; de là, leur nom d'éosinophiles. On se servira donc des solutions à base d'éosine ; mais toutes les couleurs acides, dérivées de l'induline, peuvent, plus ou moins, remplacer celle-là. Ces substances, très variées, ont été divisées par Schwarze en plusieurs classes :

1° *Fluorescéines.* — Fluorescéine, chrysoline, éosine, pyrosine I, pyrosine R, méthyléosine ;

2° *Corps nitrés* (Nitrokörper). — Jaune de mars, acide picrique et ses sels, aurantia ;

3° *Sulfacides.* — Rosaniline, vert malachite, violet de méthyle ;

4° *Colorants acides primaires.* — Cœruléine, galléine, cochenille.

Autant de réactifs différents que l'on pourrait employer, mais dont on ne se sert jamais.

On peut, avant de colorer, débarrasser la lame de l'hémoglobine et des globules rouges ; la glycérine est alors précieuse. Voici le procédé qu'emploie Roux (de Lyon) et qui est recommandable : plonger la pièce fixée dans une solution de glycérine éosinée à saturation (face imprégnée en bas) et laisser agir une demi-heure ; l'hémoglobine se dissout, les globules rouges disparaissent après s'être gonflés, on lave ensuite à l'eau courante.

Les éosinophiles ont pris une belle teinte rouge ; si

alors on veut colorer leurs noyaux, il suffit de les traiter par l'hématéine alunée, soit, comme le fait Roux, par une solution de bleu de méthylène dans l'eau phéniquée à 5 pour 100.

On peut aussi plonger tout simplement la lame (même fixée par le chloroforme) dans de l'eau distillée, et l'hémoglobine se dissout. Après leur passage dans l'eau, les granulations éosinophiles se gonflent et l'hydratation augmente leur affinité pour les couleurs acides.

La coloration s'effectue suivant deux procédés différents:

a) *Méthode des colorations successives.* — On prépare les solutions suivantes :

I. Éosine. . . . . 1 gramme.
Eau distillée. . . . . 100 —

On filtre le lendemain et la solution est prête.

II. A. Hématéine. . . . . 1 gramme.
Alcool à 95°. . . . . 100 —
Faire dissoudre.

B. Alun. . . . . 50 grammes
Eau distillée bouillante. 1 000 —

Mélanger ces deux solutions à chaud, laisser reposer et filtrer.

Le sang est étalé, desséché à l'air, fixé par le procédé Nitriforoff ou Josué, enfin séché à nouveau. Les auteurs classiques conseillent de faire agir d'abord la solution I, pendant deux minutes ; on lave ensuite à grande eau, de façon à enlever toute trace d'éosine, puis on colore cinq minutes à l'hématéine.

Lavage consécutif et assèchement. Sabrazès emploie successivement l'hématéine, puis l'éosine. Nous croyons

cependant cette manière d'opérer préférable; c'est celle que nous avons toujours employée et qui réussit parfaitement : avec quelque minutie qu'on lave, il reste toujours des traces de couleur acide qui empêchent, en partie, l'action de la couleur basique.

Rien n'empêche de remplacer l'hématéine par le bleu de méthylène en solution saturée.

b) *Méthode des colorations combinées.* — Parmi celles-ci, le mélange de Chenzinoki donne les meilleurs résultats. Voici sa formule :

Bleu de méthylène (sol. aqueuse saturée).. . . .	40 volumes.
Éosine (sol. à 1/2 pour 100) dans alcool à 70°. . .	20 —
Glycérine.	40 —

Le temps de coloration est de 24 heures dans l'étuve.

Nous allons passer en revue quelques autres préparations classiques dont on pourra user.

Erlich emploie fréquemment le mélange suivant :

Bleu de méthylène en sol. aqueuse saturée. . . .	40 cent. cubes.
Éosine.	0^{gr},50
Alcool à 70°..	1 000 grammes.
Eau distillée..	40 cent. cubes.

Que l'on fait disssoudre.

Il faut, en général, un temps de coloration très long, souvent même jusqu'à 24 heures, en vase clos à 37°.

En 1900, Willebrand s'est servi du colorant suivant :

Bleu de méthylène en sol. aq. saturée. . . . . } *ââ.*
Éosine à 5 pour 100 en sol. alc. à 70°.. . . . . }

Mais, là encore, les manipulations sont délicates. Il faut mélanger 0,50^{cc} de la solution avec 10 à 15 gouttes de solution acétique. Filtrage-coloration en 5 à 10 mi-

nutes, en chauffant jusqu'à l'apparition de vapeurs. Lavage à l'eau sans décoloration. Malgré toutes les précautions, les préparations prennent souvent une teinte bleue diffuse et sont perdues.

Enfin, parmi les mélanges connus, citons encore celui de Romanowski et Ziemann. C'est celui qu'a employé Mesincescu tout dernièrement, et qui lui a donné d'excellents résultats.

Bleu de méthylène médicinal pur à 1 pour 100.	1 partie.
Éosine à 0,1 pour 100.	5 —

Il faut colorer pendant 20 minutes, et souvent les éosinophiles prennent une belle teinte rouge ; quelquefois aussi, il se fait un précipité de l'excès des colorants en solution.

Le meilleur de tous est certainement le triacide, « triacidlösung », d'Erlich. C'est le moment de nous étendre sur cette méthode de coloration qui, le plus souvent, est très mal pratiquée et difficilement réussie. On trouvera, du reste, certains détails techniques mentionnés dans la thèse de notre ami et camarade Montagard. Le triacide est composé et se prépare ainsi. On fait d'abord des solutions saturées dans l'eau distillée d'orange G, de fuchsine acide, et de vert de méthyle. On filtre séparément, et on mélange dans l'ordre suivant :

Solution aqueuse saturée d'orange G. . . .	14 cent. cubes.
Solution aqueuse saturée de fuchsine acide.. .	7 —
Eau distillée.	15 —
Alcool à 100°..	15 —
Solution aqueuse saturée de vert de méthyle. .	12 —

A ce moment, on agite vivement et on ajoute :

Alcool à 100°..	10 cent. cubes.
Glycérine.	10 —

Le triacide est donc composé de trois couleurs fondamentales, dont deux sont acides — l'orange G et la fuchsine acide — et l'autre basique — le vert de méthyle.

La préparation seule est longue et minutieuse comme on le voit ; il faut, de plus, posséder des produits de première qualité. Nous avouerons, en toute franchise, que nous avons essayé plusieurs fois ces manipulations sans obtenir de bonnes colorations ; aussi conseillons-nous de demander ce produit directement à Leipzig, chez le Dr G. Grübler. Ce réactif, très bon au début, s'altère à la longue, au bout de 5 à 6 mois, et finit par devenir impropre à une bonne coloration.

Quoi qu'il en soit, voici la technique opératoire : les pièces sont fixées par la chaleur, ou mieux, par commodité, avec le chloroforme ; on verse ensuite sur la lame quelques gouttes de triacide, de façon à bien recouvrir toute la préparation, et on laisse agir pendant 5 minutes, à froid. Pour Erlich, ce temps est encore plus réduit : une minute ou deux au maximum. Avec un excellent réactif et une très bonne fixation, ce temps indiqué par le professeur allemand est suffisant ; mais, le plus souvent, la durée de coloration doit excéder deux minutes ; quelquefois même, si le triacide est vieux, il faut une demi-heure. D'ailleurs, comme le dit Sabrazès, au Congrès de Lille, dans son rapport sur l'anémie et l'adénie, le temps de coloration est des plus élastiques ; quelquefois cinq minutes représentent un maximum, d'autres fois 10 et 15 heures suffisent à peine.

Quand on a jugé la coloration suffisante, on égoutte le surplus qui peut être encore utilisé et on lave à l'eau. *Ce*

lavage doit être très rapide et très léger, car la fuchsine acide est facilement et rapidement entraînée au contact de l'eau.

Immédiatement après le lavage, la pièce doit être séchée au buvard et montée au baume.

Les granulations éosinophiles apparaissent lie de vin. Les noyaux leucocytaires sont bleu pâle : les granulations polynucléaires neutrophiles, violet foncé ; le protoplasma des lymphocytes, rose ; les érythrocytes, violet rouge ; les basophiles ne sont pas apparents.

Disons que souvent les noyaux se colorent difficilement : ils sont bleu pâle, leurs contours sont peu accusés, et la distinction est fort délicate entre des polynucléaires et des mononucléaires. Cela provient du temps de lavage, qui a été trop long ; il faut alors, au lieu d'employer l'eau courante, passer la lame deux fois dans un cristallisoir rempli d'eau. Le plus souvent, d'ailleurs, le simple aspect de teinte n'est pas suffisant pour se prononcer sur la valeur de la coloration.

Cette méthode, si répandue et souvent si mal suivie, a donné de très bons résultats dans des mains expérimentées.

Il ne tient certes pas à nous de discuter la valeur de ce procédé ; pourtant, qu'il nous soit permis de résumer, en les constatant une fois de plus, les multiples inconvénients de cette méthode :

1° Elle exige : des produits de première qualité ;

2° Des manipulations de préparation très laborieuses et trop compliquées.

3° Le temps de coloration est trop variable ;

4° Il est impossible de connaître, constamment, le pouvoir colorant de son triacide ;

5° Ce réactif s'altère considérablement en vieillissant ;

6° Enfin, la technique de coloration est très délicate.

Ces inconvénients, répétons-le, sont insignifiants pour un technicien habile : pourtant, dans la pratique courante, nous estimons qu'il est préférable, pour la coloration des éosinophiles, d'employer la méthode successive (hématéine-éosine) avec les solutions que nous avons indiquées.

Notons, en terminant ce paragraphe et à titre documentaire simplement, une façon simple et originale employée par Edwards Horder « et qui consiste à piquer la peau à travers une goutte de solution aqueuse saturée d'éosine, placée sur l'extrémité digitale ». Le sang est aussitôt transporté entre la lame et la lamelle, et examiné avec un objectif à immersion 1/12 avec oculaire 4.

Horder, non seulement obtint de superbes acidophiles, mais encore fit des constatations fort importantes, sur lesquelles nous reviendrons plus tard.

Ce procédé permet évidemment la coloration des éosinophiles, mais aussi de beaucoup d'autres éléments qui le simulent ; les couleurs sont trop intenses et les noyaux incolores.

La recherche et la coloration des éosinophiles ailleurs que dans le sang ne souffrent pas grande difficulté.

Pour la moelle, il suffit, suivant le procédé de Malassez, de scier un os transversalement et d'une façon rectiligne, d'appliquer légèrement le plan de section sur la lamelle, puis de fixer et de colorer. Müller, qui a fait une

très belle étude des cellules éosinophiles dans cet organe, emploie une méthode un peu différente. Il sacrifie un cobaye, brise le fémur, en retire un fragment de moelle, et le laisse, pendant quatre heures, dans une solution saturée de sublimé. Il est, dès lors, facilement découpable et colorable par l'alcool iodé, l'hématoxyline de Böhmer et une solution aqueuse saturée d'éosine.

Pour les crachats et le pus, il suffira de faire des frottis aussi fins que possible et d'agir comme pour des préparations de sang. Ces frottis pourront être fixés par le procédé employé, depuis Vroch (1), en bactériologie, et qui consiste à passer trois fois la lame, lentement, dans la flamme d'un bec Bunsen.

Quant à la recherche dans les divers organes, elle s'effectuera soit par frottis, soit par attouchements, soit au moyen de coupes fixées dans le liquide indiqué plus haut pour la moelle.

Ainsi colorées, les cellules éosinophiles apparaîtront avec les caractères que nous indiquerons plus loin. Mais nous tenons à mettre en garde les débutants dans l'hématologie contre le danger qu'il peut y avoir à trop colorer. Des colorations intempestives colorent en même temps en rouge foncé le protoplasma non réfringent des polynucléaires ; il ne faudrait donc pas prendre ces leucocytes pour des acidophiles. Pour éviter cette cause d'erreur, il faut, après avoir coloré progressivement sa lame, faire agir

(1) Vrock. Die Ætiologie der Tuberculose (mitth, ausdem Kaiser Gesundheitante, 1887).

rapidement l'alcool absolu qui décolore les leucocytes non granuleux.

3. *Numération.* — En général, quand on veut pratiquer la numération des diverses variétés de globules blancs, il suffit, après avoir étalé le sang sur la lame, l'avoir fixé et coloré, comme nous l'avons indiqué, de passer la préparation sur la platine mobile du microscope et de consigner trois ou quatre cents leucocytes ; après quoi, il est facile d'opérer un pourcentage. Mais, pour l'éosinophile, une telle opération n'est plus praticable. En voici la raison, un peu abstraite, mais qui a besoin d'être donnée :

Il est admis, par expérience, qu'en comptant 1 000 globules, le résultat équivaut à la numération de tous les globules de la tache sanguine, avec des erreurs de 0,1 à 1 pour 100, négligeables en pratique. Or, il est facile de répéter les expériences faites, en 1896, par Jolly, expériences que nous avons contrôlées nous-même plusieurs fois, pour s'assurer combien sont grands les écarts dans les proportions des leucocytes, à mesure qu'on s'abaisse au-dessous de 1 000. Nous empruntons à Jolly lui-même l'exposé de ce paragraphe, en le résumant pour plus de clarté.

Faisons une numération de 50 globules dans le sang normal et répétons-la plusieurs fois. Les écarts trouvés ont été de 20,6 à 38,8 pour les mononucléaires et de 61,2 à 79,4 pour les polynucléaires. Sur plusieurs séries de 100, les écarts ont été de 24 à 36 et de 64 à 76 et ainsi de suite.

		MONONUCLÉAIRES		POLYNUCLÉAIRES	
		MINIMUM	MAXIMUM	MINIMUM	MAXIMUM
		—	—	—	—
Séries de	50. . . .	20,6	38,8	61,2	79,4
—	100. . . .	24	36	64	76
—	200. . . .	29	34	66	71
—	300. . . .	29,3	31,3	68,6	70,6
—	400. . . .	29,5	31,5	68,5	70,5
—	500. . . .	30,3	31,3	66,8	69,7

Sur 1 000 enfin, on obtient 30,75 mononucléaires et 69,25 polynucl.

« Prenons, par exemple, les mononucléaires. Les chiffres extrêmes, sur de nombreuses séries de 100, sont de 24 à 36. Le chiffre vrai, ou considéré comme tel, est 30,75. En faisant 30,75 égal à 100, ces écarts deviennent + 17 et — 22, qui expriment, en pourcentage, les erreurs possibles en plus ou en moins.

« Remarquons, sur le tableau ci-dessus, qu'entre 50 et 300, la progression vers le chiffre vrai est extrêmement rapide et que, de 300 à 500 et ainsi de suite, le progrès vers la vérité est insignifiant. Ceci nous indique donc que si l'on veut se contenter de savoir quelle est la proportion des mononucléaires réunis et des polynucléaires, il conviendra de passer en revue 300 globules contigus ; l'on n'aura de cette façon, en chiffres ronds, que des erreurs de 2 à 4 pour 100, en plus ou en moins, pour les mononucléaires et de 1 à 2 pour 100 pour les polynucléaires. En effet, les écarts des polynucléaires sont moins grands, ce qui se comprend bien, puisque les polynucléaires sont, dans un sang normal, plus de deux fois plus nombreux...

A plus forte raison, doit-il en être ainsi pour les éosinophiles « la numération faite sur 1 000 glubules, continue

Jolly, a donné une proportion de 2 pour 100. Or, sur un grand nombre de séries de 100,

Nous avons obtenu des écarts de.				0	— 6
Sur des séries de	200, des écarts de. . .			0	— 5
—	300,	—	. . .	0	— 4
—	400,	—	. . .	2	— 3,5
—	500,	—	. . .	1	— 3

« Ce qui donne, au pourcentage, 0-300, 0-250, 0-200, 100-175, 50-150, écarts infiniment plus grands que pour toutes les autres catégories, puisque, en passant en revue 400 globules blancs, l'erreur maxima possible sera de 175 pour 100 pour les éosinophiles, tandis qu'elle ne sera que de 3 pour 100 pour les polynucléaires et 9 pour les grands mononucléaires. Ceci est la conséquence du petit nombre de globules éosinophiles dans le sang et serait vrai pour toute autre variété aussi peu nombreuse. »

Dans une numération, pour conclure à l'augmentation ou à la diminution des oxyphiles, il faudra donc trouver des différences plus considérables que les erreurs maxima possibles, erreurs dont les chiffres précédents peuvent donner une idée.

Il résulte donc de cette démonstration un peu aride que la méthode de pourcentage, commune aux polynucléaires et aux mononucléaires, n'est que très relative pour les éosinophiles ; et, si l'on voulait faire une numération exacte de ces formes dans le sang, il ne faudrait pas s'arrêter au chiffre de 300, mais se baser sur une moyenne de 1000.

Le rapport de ces cellules varie, comme nous l'avons déjà dit, dans les chiffres de 2 à 4 pour 100 ; le nombre 3

représente donc le nombre physiologique par rapport aux autres variétés.

Pour s'assurer, autant qu'il est possible, qu'il n'a pas échappé d'éosinophiles dans la préparation, il faut absolument employer un microscope à platine mobile sur laquelle la lame se meut le long d'un petit écran pris comme guide et gradué ; la lame est ainsi divisée en séries, dont chacune a pour largeur le diamètre du champ microscopique.

Il est encore un moyen plus simple, que nous employons fréquemment, qui consiste à dénombrer tous les leucocytes qui existent dans un champ, puis de prendre un point de repère sanguin, une hématie, par exemple, dans ce champ même et sur un des côtés, soit le côté droit. Il suffit de faire circuler cette hématie de droite à gauche, et de l'arrêter sur le côté gauche, pour être sûr d'avoir toujours parcouru un même champ microscopique égal à lui-même. On doit se servir, pour toutes ces opérations, de l'objectif à immersion avec oculaire AA Zeiss, ou 2 Verick.

Toutefois, il ne suffit pas d'avoir établi le pourcentage, car, comme le dit Ligouzat, « les chiffres ainsi obtenus n'ont de signification que si les deux termes (globules blancs, éosinophiles) varient indépendamment l'un de l'autre... Il est nécessaire de faire entrer en ligne de compte un facteur absolu auquel on puisse ramener les valeurs relatives ainsi obtenues ». Pour cela il faut absolument procéder à deux opérations : d'abord le pourcentage, ensuite la numération totale de globules blancs connus dans un millimètre cube. Supposons que nous

trouvions 6 000 globules blancs et que le pourcentage nous indique 3 pour 100. Il est facile de déduire que, dans l'unité ordinaire, il y a 180 acidophiles.

Erlich insiste sur ce dernier point ; en effet, le nombre total des oxyphiles pourra subir une augmentation dans deux conditions différentes : d'abord, lorsque, le rapport de cette forme restant normal, il y a une leucocytose totale (comme cela se voit souvent dans la leucémie), et ensuite lorsque, la leucocytose n'existant pas, le pourcentage des acidophiles sera accru (comme cela se passe dans les affections parasitaires ou entassées). Il y a donc, en définitive, des éosinophilies sans leucocytose, éosinophilies très manifestes et ne demandant aucun calcul ; il y a, de plus, des éosinophilies avec leucocytoses, celles-ci n'étant qu'apparentes et demandant à être recherchées.

Les sérums colorés permettent encore un dénombrement des acidophiles ; plusieurs ont été employés, mais celui de Zappert semble donner les meilleurs résultats. Voici le procédé : on fait couler du sang dans l'éprouvette Thomas-Zeiss jusqu'à la graduation 1 ; puis on remplit à moitié celle-ci en ajoutant une solution d'acide osmique à 1 pour 100 ; on agite pendant deux minutes, et on termine le remplissage par la solution :

Eau distillée	55	cent. cubes.
Glycérine.	45	—
Sol. d'éosine à 1 pour 100.	47	—

Zappert recommande ensuite de secouer fortement et de numérer : les éosinophiles se détachent en beau rouge, les hématies sont rouges, les leucocytes sont éclatants et

à contours nets, leurs noyaux sont rouges et environnés de nucléoles non colorés.

Bien que cette méthode ne mette pas suffisamment en évidence les noyaux, elle est excellente et peut être employée utilement pour faire le pourcentage des éosinophiles dans la masse totale du sang.

En résumé, le sang normal contient environ 200 éosinophiles par millimètre cube, et ceux-ci sont aux autres variétés dans le rapport de 3 pour 100.

Voyons maintenant quels sont les caractères de ces cellules et quelles sont les erreurs d'interprétation qui souvent les ont fait confondre avec des formes plus ou moins rapprochées.

*
* *

II. — Morphologie de la cellule éosinophile.

1. *Aspect.* — Sur des préparations de sang non colorées, cette cellule se présente comme un leucocyte sensiblement plus volumineux que les autres : son protoplasma renferme des corpuscules réfringents (granulations d'Erlich) serrées les unes contre les autres et légèrement colorées en jaune : cet aspect est caractéristique et permettrait seul une numération exacte.

Sur des préparations colorées, la distinction est encore plus aisée, et l'éosinophile apparaît alors comme un leucocyte de dimensions variables (8 à 15 μ), qui présente des granulations fortement colorées en rouge par l'éosine, coloration souvent plus vive sur les bords qu'à la partie centrale. Ces granulations sont grosses, toujours nette-

ment séparées les unes des autres, mais en nombre plus ou moins considérable. D'après Ligouzat, ce nombre serait en rapport avec la forme du noyau. En effet, « dans les cellules où la figure nucléaire est simplement contournée en boudin, en fer à cheval » (ce qui est rare, croyons-nous) « des granulations n'existent pas ou sont assez rares, clairsemées dans le protoplasma ambiant. Les globules blancs, les plus riches en grains éosinophiles, sont ceux qui possèdent un noyau fragmenté, de sorte qu'ils semblent correspondre à un âge plus avancé des précédents, pour ces deux raisons ». Ces constatations, si elles étaient vérifiées, seraient intéressantes ; malheureusement, nous n'en avons trouvé mention nulle part, et nous-même n'avons jamais eu l'occasion de faire pareilles remarques.

Quoi qu'il en soit, elles sont quelquefois tellement compactes qu'elles donnent à la cellule l'apparence classique d'une morula ; leur forme est le plus habituellement sphérique, mais quelques-unes sont ovoïdes et toutes ne sont pas d'égal volume ; elles sont renfermées, pour ainsi dire, dans le leucocyte, sans qu'il soit possible d'apercevoir les limites propres du globule. Le plus souvent, elles entourent le noyau ; mais, quelquefois aussi, elles lui sont superposées en nombre plus ou moins considérable, en sorte que le noyau semble souvent disparaître sous cette abondance de corps réfringents.

Le protoplasma de l'éosinophile est absolument incolore dans l'interstice des granules. Cependant si, au lieu de colorer à l'hématoxyline-éosine, on colore simplement la plaque par la thionine, le protoplasma, teinté en bleu, est piqueté de taches rondes blanchâtres qui ne sont

autres que les granulations α ou u, en somme, une épreuve négative, indice manifeste de l'acidophilie des grains réfringents.

Le noyau est, le plus souvent, double ; ce sont deux masses nucléaires arrondies ou ovalaires, le plus souvent séparées, et réunies quelquefois par un filament comme l'a fait observer Jolly en 1899. D'autres fois il est trilobé, rarement quadrilobé, et, encore plus rarement, pour ne pas dire jamais, monolobé dans le sang normal. Les contours en sont réguliers, et il se colore toujours moins vivement que les noyaux des autres polymorphes ; il n'est donc pas exact de dire, avec Ligouzat, que ce noyau est « en général petit, *unique,* riche en chromatine, *fixant très vivement les réactifs* ». Ligouzat aurait pu dire : « fixant quelquefois vivement les réactifs », car il est vrai que souvent nous avons été frappé de la coloration, parfois nette et intense, du noyau de l'éosinophile.

Tels sont les traits caractéristiques de l'oxyphile du sang normal, mais ce n'est pas le seul aspect sous lequel se présente le globule α.

Dans le sang pathologique et dans le sang normal même, il semble que les granulations, trop abondantes et trop à l'étroit dans l'espace restreint du globule, aient voulu se faire de la place au dehors ; elles ont fait irruption hors du protoplasma, sans se disséminer, sans ordre apparent, autour du noyau ; *cet essaimage des granulations donne à l'éosinophile l'aspect d'un globule qui aurait éclaté.*

Klein, Lappert, Canon, etc... ont insisté sur ces figures. Klein, entre autres, a dessiné des éosinophiles

dont toutes les granulations sont écartées les unes des autres et disséminées sur une grande surface.

Horder, en étudiant les éosinophiles par sa méthode, c'est-à-dire en faisant passer la goutte de sang directement à travers une solution d'éosine, est arrivé, à peu près, à des constatations analogues. Il vit que les granulations des globules blancs commençaient par se mouvoir vigoureusement et qu'au bout de quelques instants elles sont expulsées, dispersées dans tout le champ du microscope ; puis elles finissent par se réunir aux petits corps dansants du plasma. Il lui fut facile de constater l'identité des petits corps dansants dans le plasma, avant l'expulsion des granulations, avec ces mêmes grains qui, un moment auparavant, faisaient partie intégrante des leucocytes neutrophiles et ésinophiles. Après cette expulsion des grains, les noyaux apparaissent seulement tachetés irrégulièrement de rose.

Horder conclut donc que la poussière sanguine n'est pas un élément nouveau et que l'on peut, si l'on veut, appeler les corps mobiles du plasma des « granulations sanguines », mais en sachant bien que ce terme s'applique aux granulations leucocytaires après leur expulsion du leucocyte.

Mesincescu (1902) décrit cet aspect sous le nom de « formes régressives » des leucocytes.

Nous pensons qu'il faut considérer là deux processus différents, l'un passif, décrit par Mesincescu, indiquant la fin de l'oxyphile, et l'autre actif, indice d'activité protoplasmique. D'ailleurs, nous reviendrons sur ces détails au chapitre de la leucémie ; disons seulement que cet

essaimage se produit souvent *in vitro* et très brusquement sur le leucocyte vivant, sous certaines influences : Jolly a vu même, quelquefois, des leucocytes qui, après « avoir disséminé ainsi brusquement leurs granulations, sont capables ensuite de les ramener les unes à côté des autres ; dans ce cas, on a assisté à un étalement brusque, et non à une véritable destruction ».

Cette morphologie, que nous décrivons et sur laquelle nous insistons à dessein, est constatable à l'état normal, avons-nous dit : mais elle est très fréquente à l'état pathologique et dans la leucémie en particulier. Nous l'avons observée dernièrement, d'une façon manifeste, dans un cas d'ictère catarrhal accompagné de zona abdomino-crural ; les éosinophiles, en plus grand nombre que d'habitude (5 pour 100), présentaient, pour la plupart, la forme que nous indiquons ci-dessus.

Mais, dans la leucémie, le type n'a rien de fixe ; outre son volume, qui est souvent exagéré en plus ou en moins, l'aspect que nous venons de signaler, est très fréquent, et le noyau, au lieu d'être bilobé, est souvent monolobé, contrairement à l'état physiologique. Ces leucocytes mononucléaires (myélocytes, éosinophiles d'Erlich) qui, à l'état normal, sont les hôtes de la moelle osseuse, ont un volume supérieur à celui des polynucléaires éosinophiles : ils sont identiques aux mononucléaires avec granulations neutrophiles (cellules médullaires de Cornil), avec cette différence capitale que les granulations sont acidophiles au lieu d'être neutrophiles. Ils s'observent dans la leucémie, disons-nous, et l'anémie infantile pseudo-leucémique, Engel pense que ces mononucléés et polylobés

oxyphiles sont le même leucocyte, mais qu'il faut regarder ceux-là comme « cellules primitives des éosinophiles à plusieurs noyaux ». Nous verrons bientôt l'exactitude de cette interprétation.

Ravaut, dans sa thèse (page 109), a signalé la présence des mononucléaires éosinophiles, en proportion considérable, dans un épanchement pleurétique apparu à la période secondaire de la syphilis ; ils atteignaient le chiffre considérable de 37 pour 100. Ils sont également fréquents dans la variole, comme l'a signalé Weil (page 100).

Si, maintenant, nous répétons que quelquefois les leucocytes à noyaux polymorphes peuvent colorer fortement leur protoplasma, si nous disons que certains myélocytes neutrophiles peuvent présenter, dans certaines circonstances, des granulations rouges, nous sommes amenés à nous demander ce qu'il faut entendre exactement par leucocyte éosinophile, ou, en d'autres termes, à différencier celui-ci de toutes les formes qui lui sont étrangères.

2. *Diagnostic différentiel.* — Ce diagnostic s'impose, car il importe, dans la pratique, de ne pas confondre les formes entre elles et, par conséquent, de ne pas conclure à l'éosinophilie en se basant sur des chiffres erronés.

Le véritable éosinophile possède les caractères que nous avons indiqués plus haut (grasses granulations réfringentes, noyau bilobé, peu coloré) et peut se présenter sous deux aspects : les corpuscules réfringents sont serrés les uns contre les autres, comme des grains de raisin ; ils peuvent être, au contraire, essaimés tout autour de leur noyau.

Erlich et Kurlow, en étudiant le sang du lapin et du cobaye, ont trouvé un leucocyte presque identique à l'oxyphile, dont le noyau ne diffère pas sensiblement, mais dont la granulation n'est pas tout a fait semblable. Ils l'ont décrit sous le nom de *pseudo-éosinophile*, et désigné par les lettres βE.

La différenciation est souvent très subtile entre le véritable et le pseudo-éosinophile ; pourtant, on peut leur trouver plusieurs traits de séparation. La granulation du pseudo-éosinophile est plus petite, moins réfringente que celle de α. Comme celle-ci, elle est insoluble dans l'eau, l'ammoniaque, l'éther, l'alcool, la térébenthine, le chloroforme, le formol, le sublimé ; comme elle, elle se colore en jaune par la solution iodo-iodurée ; mais elle en diffère par sa solubilité dans l'acide acétique, enfin par ce qu'elle est plus éosinophile qu'orangeophile, plus indulinophile qu'éosinophile.

Enfin, un caractère qui achève la différenciation, c'est que le pseudo-éosinophile est souvent amphophile. Si sa granulation prend facilement l'éosine, elle se colore en violet par le triacide. Dominici, dans un mélange de bleu de toluidine et d'éosine, l'a colorée en rouge-violet ; sa basophilie semblerait donc aussi marquée que son acidophilie ; elle se rapproche, par conséquent, autant de α que de ε.

Nous n'entrerons pas dans les discussions de différenciation cellulaire auxquelles le leucocyte d'Erlich a servi de sujet. Disons simplement que beaucoup d'auteurs ont dénié à cette cellule une existence spécifique et indépendante, en s'appuyant sur un raisonnement fort judicieux

en apparence. La granulation amphophile β est-elle acidophile ? Elle doit être assimilée à la granulation α. Est-elle, au contraire, basophile ? Elle est assimilable, au contraire, à la granulation γ. Mesincescu (octobre 1902) semble avoir dit le dernier mot dans ce sens, puisque, après de nombreuses expériences, il écrit que l'existence des pseudo-éosinophiles est bien douteuse, et, plus loin, il ajoute : « Il n'y a pas lieu de distinguer les granulations amphophiles (pseudo-éosinophiles) du lapin et du cobaye des granulations neutrophiles des autres mammifères ; toutes les granulations neutrophiles des polynucléaires peuvent acquérir, à divers âges de leur transformation, une certaine affinité pour les couleurs acides ou pour celles basiques alcalines. »

Dominici, dans son article « *Polynucléaires et macrophages* (1902) », s'efforce de démontrer que les microsomes β, α, γ sont irréductibles l'un à l'autre. En se basant sur de minutieuses recherches, « je crois, dit-il, que la granulation amphophile β (pseudo-éosinophile), est irréductible, au point de vue de ses affinités tinctoriales, à la granulation acidophile α et à la granulation basophile γ. Si elle est acidophile, c'est à sa façon et non à la manière de la granulation α. En effet, après fixation du sang par les vapeurs d'acide osmique à 1/50 et à la température de 37°, colorons le sang desséché par un mélange d'éosine et d'orange G, nous constaterons ce fait paradoxal : les granulations amphophiles ou β se teignent en rouge vif, car leur affinité pour l'éosine est plus marquée que pour l'orange G. Inversement, les granulations acidophiles ou α se teignent en orange rouge ou en orangé pur, car leur

affinité pour l'orangé G est plus grande que pour l'éosine. Nous dirons maintenant que la granulation amphophile est basophile, suivant une modalité propre, et non à la façon de la granulation γ de la mastzelle. En effet, après métallisation du sang, desséché par les vapeurs d'acide osmique, la granulation amphophile devient réfractaire à la coloration par les colorants basiques, tandis que l'affinité tinctoriale de la granulation γ pour les teintures en question est conservée, sinon accrue ».

Voilà donc deux opinions extrêmes. Nous nous garderons de les réfuter l'une ou l'autre ; cependant nous verrons, tout à l'heure, qu'il est certains caractères permettant peut-être de rapprocher les corpuscules β des corps α.

Il arrive quelquefois que les leucocytes polynucléaires, par des colorations intenses ou même par des colorations ordinaires, prennent une teinte rouge très accentuée, avec, dans leur protoplasma, des points plus fortement colorés et des endroits incolores. Le manque d'habitude, et souvent le désir presque involontaire d'accentuer ses constatations, font que ce globule polymorphe peut être pris pour un éosinophile. Il suffit pourtant de prêter un peu d'attention pour éviter cette erreur.

Le *faux-éosinophile* est caractérisé par son volume, en général moins considérable : il a la forme et les dimensions du polynucléaire ordinaire ; son noyau est, le plus souvent, polylobé, bien que ce caractère n'ait rien d'absolument distinctif, car il peut aussi n'avoir que deux lobes, mais il se colore fortement par les colorants basiques ; enfin le protoplasma n'a rien qui le fasse ressembler à celui de l'oxyphile.

Tous les deux, il est vrai, prennent une teinte rouge ; mais, dans celui-ci, les granulations, très nettement distinguibles, sont seules colorées, les espaces protoplasmiques qu'elles limitent entre elles sont complètement incolores. Dans celui-là, au contraire, le protoplasma est uniformément coloré en rouge, sans que l'on puisse distinguer des parties plus brillantes ou plus réfringentes ; quelquefois, cependant, on aperçoit des points non colorés en assez grande quantité : ce sont des espaces vides, des sortes de vacuoles, au sein d'un protoplasma uniforme ; d'autres fois encore, ce protoplasma renferme réellement un piqueté dont les teintes sont plus accentuées, mais ce n'est plus la grasse granulation réfringente, c'est une fine poussière protoplasmique sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir.

Nous avons vu qu'il existe de véritables éosinophiles mononucléaires ; il en existe aussi de faux. Souvent, et surtout parmi les formes moyennes des mononucléaires, le protoplasma prend encore une teinte uniformément rouge ; mais la distinction repose tout entière, comme pour le leucocyte à noyau polymorphe, sur l'aspect de ce protoplasma ; il s'agit ici d'une nuance rouge, tournant plutôt sur le rose, avec fine poussière protoplasmique. De plus, le volume du leucocyte lui-même est sensiblement inférieur à celui de l'éosinophile mononucléaire.

Ce dernier caractère n'est pas essentiel, puisque, quelquefois, les grands mononucléaires se rapprochent de l'aspect éosinophilique ; leurs granulations neutrophiles, au lieu de prendre leur teinte habituelle, se colorent en rouge par la fuchsine acide ; mais il est toujours facile de les

reconnaître par l'aspect de leurs granulations très petites, beaucoup plus fines et sans réfringence.

Ajoutons que ces faux éosinophiles, ainsi que l'éosinophile mononucléaire, se rencontrent surtout dans les états morbides et, en particulier, dans la leucémie ; nous les avons placés ici, car, s'il importe de savoir reconnaître le globule éosinophile, dans un sang normal, il est encore plus utile de savoir le distinguer des faux éosinophiles qui abondent quelquefois dans le sang pathologique.

Grünwald, sous ce titre « *Une nouvelle variété de granulations élémentaires dans le sang, les crachats et les tissus de l'homme* », a décrit, en 1899, des granulations se colorant par l'éosine et auxquelles il a donné le nom d' « hypéosinophiles », difficiles à retrouver, il est vrai, mais qu'il ne faudrait pourtant pas confondre avec les granules oxyphiles. Elles se distinguent de ceux-ci par la facilité avec laquelle elles perdent leur coloration rouge sous l'influence des acides et même des alcalis, par leurs dimensions beaucoup plus modestes et la façon dont elles sont réparties. Elles sont, en effet, fines, nombreuses comme les neutrophiles, au lieu d'être grasses et rares comme les éosinophiles vrais.

Pourtant, elles se séparent des pseudo-éosinophiles, car ces dernières ne se rencontrent que dans les cellules polynucléaires, tandis que les hypéosinophiles se trouvent aussi bien dans les mononucléaires.

Un autre caractère qui explique à Grünwald ce fait, en apparence paradoxal, qu'elles aient pu passer inaperçues sur des préparations fixées par l'alcool-éther, le sublimé et même la chaleur, c'est qu'il faut, pour les mettre

en évidence, se servir uniquement de préparations séchées à l'air. La chaleur, employée avec beaucoup de ménagements, permet quelquefois leur coloration.

Une de leurs propriétés étant de se décolorer par les acides, il est évident que leur recherche ne pourrait se faire avec l'hématoxyline acide et que, pour bien colorer leur noyau, il faut utiliser le bleu de méthylène ; de plus, si le contact, par ce colorant borique, est trop intense ou trop prolongé, les granulations rouges tournent au bleu.

Tous ces caractères différentiels permettraient donc la distinction des oxyphiles avec les hypéosinophiles de Grünwald, si la difficulté de rencontrer et d'observer ceux-ci n'était déjà le meilleur élément de diagnostic.

Quelquefois, dans le voisinage de foyers hémorragiques, en particulier au pourtour de foyers d'hémorragie cérébrale, les leucocytes polynucléaires peuvent se charger de grandes hémoglobiques ; c'est ce que Hayem a signalé dans la chlorose et les anémies, sous le nom de « surcharge hémoglobique » des globules blancs. C'est ce que Klein avait déjà entrevu dans les pleurésies hémorragiques.

Jolly prétend qu'il se fait là une simple dissémination de l'hémoglobine des globules rouges. En effet, cette apparition des granules hémoglobiques serait assez facile à mettre en évidence ; il suffit de fixer les préparations, suivant le procédé habituel, et d'employer, comme colorants, le bleu de méthylène et l'éosine. Après cette simple technique, les granulations apparaîtront quelquefois ; mais on les observera d'une façon beaucoup plus nette, si on plonge quelques secondes dans l'eau la lame de sang desséché

et non fixé et qu'on colore ensuite par l'éosine et le bleu de méthylène. Dans ces conditions, l'hémoglobine des globules rouges est dissoute, il ne reste plus de visible que les globules blancs. Le même résultat s'obtient lorsque la fixation des préparations a été insuffisante et qu'une partie de l'hémoglobine des hématies s'est dissoute.

Quoi qu'il en soit, nous ne nous attarderons pas à discuter si l'hypothèse de Jolly est la vraie, ou s'il s'agit, comme le veulent Hayem et Klein, d'une véritable surcharge hémoglobique : nous retiendrons simplement ce fait qu'à un examen superficiel, ces leucocytes, ainsi chargés, peuvent être confondus avec des éléments oxyphiles. La distinction est cependant aisée ; nous savons qu'il est toujours facile de dissoudre l'hémoglobine dans l'eau ou la glycérine ; de plus, il suffira d'employer les mélanges colorants contenant de l'aurantia ou de la fuchsine acide, car ces deux couleurs peuvent être considérées comme ne colorant pas les granulations d'hémoglobine, alors qu'elles colorent la granulation α. Enfin, le leucocyte à surcharge hémoglobique est, en général, moins gros que l'acidophile, son noyau est beaucoup mieux coloré, et les lobes n'en sont pas réunis par un filament ; les granulations sont plus petites, moins nombreuses et plutôt disséminées dans le globule que tassées les unes contre les autres ; elles ne possèdent pas cette réfringence particulière des oxyphiles. Bref, c'est dire que la différenciation est toujours possible.

Mentionnons, en dernier lieu, qu'il ne faudrait pas confondre des globules rouges nucléés avec des éosinophiles. Outre le diamètre de beaucoup inférieur (plus grand

pourtant que celui des hématies ordinaires), le protoplasma de ceux-là est uniformément coloré en rouge, sans la moindre trace de granulation, et le noyau se teinte d'une façon très intense avec un riche réseau chromatique.

Toutefois, les érythrocytes atteignent quelquefois un volume supérieur à celui du globule blanc ; ce sont les mégaloblastes d'Erlich, caractéristiques des anémies pernicieuses, se retrouvant souvent dans le foie du fœtus, pendant la première moitié de la gestation. Le protoplasma de ceux-ci est fortement coloré en rouge ; mais, le plus souvent, il peut prendre d'autres colorations ; il est polychromatique.

Il suffira donc d'un peu d'attention pour éviter une erreur grossière.

Telles sont les formes particulières que l'on pourra rencontrer sous l'objetif du microscope, spécialement dans le sang leucémique, et que nous croyons avoir suffisamment caractérisées pour qu'il soit facile de les interpréter à leur juste valeur.

III. — Propriétés des éosinophiles.

Ces propriétés sont nombreuses et importantes à signaler, car elles serviront d'abord à différencier ce leucocyte des autres variétés et, par le fait même, à l'individualiser, ensuite à réfuter des théories erronées et des hypothèses plus ou moins fantaisistes sur le rôle et les fonctions de l'oxyphile.

I. — En premier lieu, la *cellule éosinophile est douée de mouvements.*

Le Pr Renaut disait, il y a déjà longtemps : « Les globules différenciés, devenus vecteurs, n'ont plus de mouvements amiboïdes. » C'est évidemment là une erreur. Max Schultze, le premier, semble avoir aperçu ces mouvements : pour lui, les petits globules blancs (première variété) sont absolument immobiles ; ceux de la deuxième catégorie (mononucléaires) présentent des modifications de forme sans mouvement de reptation ; ceux de la troisième variété, qui sont les polynucléaires neutrophiles, montrent, au contraire, toutes les formes de mouvement et de déplacement qui ont été prises comme type de l'activité amiboïde ; ceux, enfin, de la quatrième variété, qui représentent les leucocytes à grosses granulations (acidophiles) ont une activité égale à la précédente, mais leur protoplasma est moins diffus dans son étalement.

C'est Jolly qui a bien mis en lumière ces mouvements ; il les a étudiés dans le sang leucémique, à l'aide de la platine chauffante. Bien avant lui, Müller, Rieder, Mayet, Erlich, Lœwit avaient déjà fait pareilles constatations, et tous s'accordent à dire, avec Schiling, que les différences d'activité qu'on observe semblent bien en rapport avec des différences morphologiques. Toutefois, dans les observations citées, tantôt les éosinophiles présentaient des mouvements et tantôt ils n'en présentaient pas ; ces déplacements, du reste, étaient beaucoup plus rares dans le sang normal que dans le sang leucémique. Jolly a donc repris cette étude ; il confirme les conclusions des auteurs précités, et il se livre à des recherches personnelles qui

l'amènent aux résultats suivants : les leucocytes éosinophiles du sang leucémique présentent toujours des mouvements très nets ; quelquefois, cependant, ce ne sont pas de véritables mouvements de progression, mais, « presque constamment, » des déformations lentes et peu considérables, avec déplacement des granules ». Pour lui, ces mouvements très actifs, avec prolongements pseudopodiques, ne peuvent servir à différencier le sang leucémique du sang normal, puisque les oxyphiles de celui-ci présentent les mêmes propriétés. Chez un lépreux, en effet, qui présentait 23 éosinophiles pour 100 (éosinophiles dont les caractères histologiques et histo-chimiques étaient identiques à ceux des cellules du sang physiologique), l'auteur parisien a constaté « qu'à partir de 30 degrés, la plupart des cellules granuleuses présentaient des mouvements de progression et des déformations très rapides. »

Peut être, dans le sang leucémique, les oxyphiles seraient-ils plus actifs, puisque, depuis Max Schultze, on s'accorde à reconnaître que, dans le sang normal, les pseudopodes sont moins longs, moins effilés, les contours des leucocytes sont plus nettement arrêtés ? C'est possible: il y aurait peut-être dans ce cas une simple exagération de la fonction.

Il est même permis d'observer quelquefois le déplacement des granulations à l'intérieur des leucocytes qui restent arrondis, immobiles, sans pseudopodes.

Ainsi donc, l'éosinophile possède dans le sang des mouvements très caractéristiques. Cette propriété est-elle plus marquée chez l'oxyphile que chez le neutrophile ? Ce fait n'a pas été contrôlé chez l'homme ; mais Lavdowsky

prétend que les éosinophiles des mammifères et des batraciens posséderaient une activité très grande, et nettement plus grande que celle des autres leucocytiques.

Il ne suffisait pas d'avoir examiné à la platine chauffante les éosinophiles du sang leucémique et du sang normal : Jolly a voulu encore observer l'amiboïsme *in vitro*, sur les leucocytes fixés pendant leur activité même. Sa technique, simple et originale, mérite d'être rapportée, et nous ne saurions mieux la donner qu'en laissant à l'auteur lui-même le soin de l'exposer : « Une goutte de lymphe sur le plateau de la chambre à air de M. Ranvier. La préparation est lutée à la paraffine, portée à la température convenable sur la platine chauffante, s'il est besoin, et laissée le temps nécessaire au développement complet de l'activité des globules. Puis on soulève la lamelle et on dépose avec une pipette, avec précaution, quelques gouttes d'une solution d'acide osmique à 1 pour 100 sur le plateau de la chambre à air (mais il ne faut pas mélanger l'acide osmique à la lymphe afin de ménager soigneusement l'adhérence des cellules au plateau de verre). On laisse la fixation se faire une ou deux minutes : puis, avec l'extrémité d'une fine pipette, on enlève l'acide osmique qu'on remplace avec précaution par de l'eau distillée. On enlève de même l'eau avec la pipette ; on la remplace successivement par une solution d'éosine et par une solution d'hématoxyline ou d'hématéine et on monte définitivement dans la glycérine. Le sang convient peu à cette étude, à cause de la présence des globules rouges. C'est avec la lymphe des batraciens qu'on obtient les résultats les plus sûrs. » En agissant ainsi,

les éosinophiles, fixés en pleine activité, présentent des déformations caractéristiques et des pseudopodes avec des noyaux irréguliers découpés ou divisés en plusieurs fragments réunis par un filament chromatique. Il ne faudrait pas prendre ces déformations pour des phénomènes de division directe : dans le sang leucémique il est permis d'observer ces derniers; il en est de même quelquefois dans le sang normal, mais, le plus souvent, on peut étudier longtemps les mouvements des éosinophiles sans assister à cette division. Donc l'existence de plusieurs noyaux ne peut pas être considérée nécessairement comme un signe reproduction ou comme un état préliminaire à la division.

Ces déformations nucléaires sont certainement dues à l'activité du protoplasma et les phénomènes décrits par Jolly se rapprocheraient de la clasmatose ou fragmentation physiologique des globules blancs de l'axolotl découverte par Ranvier (1). « Le protoplasma, dit-il, joue un rôle actif dans le phénomène de bourgeonnement ou étranglement par une sorte de contraction des portions de la masse nucléaire, comme le ferait un anneau sur un sac. » Ce n'est pas à dire par là que seuls les mouvements protoplasmiques aient une influence sur la forme du noyau, puisque Demoor a constaté des mouvements du noyau dans un leucocyte dont le corps cellulaire est immobile, puisqu'on a vu également des transformations nucléaires actives et très manifestes (noyaux échancrés ou

(1) Ranvier Des élasmatocytes. *C. R. de l'Académie des sciences*, 27 janvier 1890.

étoilés) dans de petits globules dépourvus totalement de mouvements. D'autres causes interviennent certainement, tel, par exemple, le tassement des leucocytes dans la leucémie, tel encore le frottement contre des parois vasculaires, telle, enfin, la diapédèse.

II. — La *diapédèse*, en effet, voilà la seconde propriété des leucocytes éosinophiles. Il est du reste admis sans démonstration que, si ces cellules ont la faculté de se mouvoir et de se déplacer dans le sang, elles ont aussi celle de traverser les membranes des vaisseaux, tout comme les polymorphes neutrophiles. Ce phénomène est constatable d'une façon manifeste et irréfutable dans l'intéressante observation de Bonne (de Lyon). En faisant des coupes de bronches de bœuf, cet auteur n'a-t-il pas vu, aux alentours d'une glande en suractivité, les éosinophiles, traversant les parois endothéliales, se répandre en masse dans les acini-glandulaires? Ce fait, comme nous le verrons plus tard, acquiert une grande importance, car il réfute à lui seul toute la théorie de la formation *in situ* des éosinophiles dans les tissus.

D'ailleurs, la clinique et l'expérimentation, ces deux sources vives de renseignements, sont encore en concordance parfaite pour démontrer ce fait capital. La simple application de cantharide suffit pour produire, en quelques instants, une augmentation énorme d'oxyphiles dans la sérosité du vésicatoire. Comment interpréter cette surproduction subite, si l'on admet une formation locale? De même les affections cutanées s'accompagnent d'une éosinophilie intense au niveau des bulles; celle-ci ne se forme pas dans la peau (ce que nous démontrerons), mais

elle doit être considérée comme le résultat de l'évasion des oxyphiles hors du milieu hématique.

III. — Cette propriété diapédétique en réclame une autre, dont elle n'est, en somme, que la résultante : c'est la sensibilité particulière des leucocytes granuleux à certaines substances, c'est la *propriété chimiotaxique*. La cantharide, avons-nous dit, provoque d'une façon très manifeste l'augmentation des acidophiles : c'est donc qu'elle agit sur cette sensibilité, exquise s'il en est, qui les pousse à se précipiter à l'endroit d'où part l'excitation. Il en est de même pour certains corps, produits spéciaux, qu'ils soient hétérogènes ou autogènes. Dans tous ces cas, ces substances exercent sur l'éosinophilie une chimiotaxie positive. D'autres, au contraire, laissent ce leucocyte indifférent, certains le repoussent ; ils exercent, par conséquent, une chimiotaxie négative. Il est à remarquer que ces dernières substances sont précisément celles qui agissent, d'une façon positive, sur les polynucléaires neutrophiles. Nous en aurons la démonstration évidente après l'étude de l'éosinophilie et nous constaterons alors l'antagonisme remarquable qui existe entre le polymorphe ε et le polynucléaire ε, preuve non équivoque de la non-identité de ces deux espèces.

Nous ajouterons même que cette sensibilité spéciale de l'éosinophile pourrait jeter un jour nouveau, sur lequel il nous semble qu'on a peu insisté. Sans anticiper sur notre troisième partie, il est déjà permis d'entrevoir que des affections cliniquement très dissemblables, telles que l'asthme et la colite muco-membraneuse, dont la pathogénie est encore si obscure, relèvent peut-être d'une sub-

stratum, primitivement humoral, qui nous échappe encore, mais qui, seul, expliquerait peut-être l'augmentation des oxyphiles qui caractérise ces deux maladies.

IV. — Enfin, une dernière propriété, sur laquelle les auteurs sont loin d'être d'accord, est la *propriété phagocytaire* des éosinophiles.

Chaque leucocyte, nettement différencié de son voisin, acquiert encore un degré d'indépendance plus accentué par le seul fait qu'il ne remplit pas la même fonction. Le polynucléaire englobe les microbes, tue les bacilles et les détruit : c'est un microphage : le grand mononucléaire fait disparaître le tout, ou simplement le polynucléaire quand il est usé : c'est le macrophage.

L'éosinophile possède-t-il ce pouvoir d'absorber les corps étrangers, les microbes ou les débris cellulaires ? Max Schultze dit bien avoir vu les oxyphiles absorber des grains de bleu d'aniline : mais cette constatation n'a pas été renouvelée souvent, et, du reste, l'auteur allemand considère que les éosinophiles sont moins aptes à cette absorption que les autres leucocytes polynucléaires. Quant à la propriété d'englober les microbes, on peut dire qu'elle a été bien rarement observée, en sorte que, tout en faisant des réserves à cause des faits avancés par Max Schultze, il faudrait admettre avec Metchnikoff et la grande majorité des chercheurs que la cellule éosinophile n'est que peu ou pas phagocyte.

Certains auteurs, entre autres Mesnil et Siaweillo, sont moins absolus : ils ont vu, chez les poissons et le lézard, les acidophiles absorber les microbes et même leur faire subir une digestion particulière. Ces faits sont encore rares :

aussi ces histologistes pensent-ils que les oxyphiles sont d'anciens phagocytes bourrés de matières de réserve, et qui possèdent encore quelques restes de leur propriété phagocytaire.

Une objection vient alors immédiatement à l'esprit. Dans une telle conception, pourquoi l'éosinophile est-il doué de mouvements : pourquoi possède-t-il la faculté d'émigrer hors de son centre, si, après avoir quitté le milieu hématique, il n'a aucun rôle à remplir ? L'objection est judicieuse ! Reste à savoir si, après la diapédèse, la cellule éosinophile n'a plus aucun rôle à jouer !

V. — En terminant ce paragraphe nous voulons insister tout particulièrement sur une dernière propriété que nous considérons, pour notre part, comme caractéristique du leucocyte α ; nous voulons parler du *pouvoir que possède ce globule de chasser, par une action centrifuge, les granules qu'il renferme* (1). Il est impossible, en effet, de ne pas être frappé par une constatation aussi facile à faire dans le sang leucémique et même, quelquefois, dans le sang normal. C'est toujours le même aspect : les granules sont éparpillés, essaimés autour du noyau le plus souvent bien visible et sans trace d'altération.

Certains auteurs pensent que ce sont là des figures dues à des artifices de préparation. Nous ne le croyons pas. S'il en était ainsi, le fait devrait se reproduire, pour ainsi dire, constamment. Or, il n'apparaît que dans certaines conditions, les états pathologiques en particulier : du reste,

---

(1) Voir notre article De l'essaimage des granulations éosinophiles. *Marseille médical*, 15 décembre 1902. — *Société de biologie*, 18 novembre 1902.

on n'observerait pas des phases intermédiaires, des degrés divers dans cet essaimage, comme nous l'avons signalé à la *Société de Biologie*. Enfin, il est étrange que les éosinophiles soient les seuls à manifester, dans certains cas, ces phénomènes particuliers.

D'autres, au contraire, voient bien, dans cet essaimage, un processus leucocytaire défini, mais ils inclinent à croire que c'est la fin naturelle de l'éosinophile, qui disparaît par fonte protoplasmique. Nous voulons bien croire qu'il en soit ainsi quelquefois. Lerredde, Mesincescu tout dernièrement ont, en effet, décrit des formes régressives des leucocytes polynucléaires, caractérisées par cette dispersion des granulations ; mais, dans ce cas, il existait aussi des altérations nucléaires très importantes, et, du reste, ces transformations se passaient aussi bien dans le polynucléaire neutrophile qu'éosinophile. Nous admettons que c'est peut-être un mode de disparition de l'oxyphile.

Mais, le plus souvent, on ne saurait interpréter dans ce sens cette issue des grains acidophiles. Nous croyons, au contraire, qu'il faut l'attribuer à des propriétés spéciales du leucocyte. Pourquoi les observe-t-on plus fréquemment dans la leucémie et dans les états pathologiques : pourquoi dans une glande en suractivité cet essaimage se fait-il d'une façon si manifeste et pourquoi tous ces granules vont-ils finalement tomber dans les acini glandulaires? Un tel processus dérive nettement d'un déterminisme qui nous échappe encore: mais l'éosinophile possède en lui l'énergie, le *primum movens*, la faculté de chasser lui-même son contenu sous l'influence de ce déterminisme.

Cette chasse granuleuse n'est pas en définitive un pur phénomène de régression. Qu'il en soit ainsi dans certains cas, c'est possible, c'est probable même ; mais à côté de ce processus passif observé par Mesincescu, il existe, à notre avis, une autre série de phénomènes actifs qui nous paraissent absolument dissemblables et qui n'indiquent nullement la mort d'une cellule, puisque souvent, après avoir diffusé ses granulations à des distances très grandes, l'éosinophile, d'après Jolly, peut les ramener une à une autour de son noyau et reprendre sa forme initiale à l'état de cellule complète. Peut-être Jolly interprète-t-il ces faits à sa façon ; peut-être les grains α ne sont-ils pas ramenés, mais réformés dans le protoplasma leucocytaire. Quoi qu'il en soit, cela semble bien indiquer que l'oxyphile est un globule vivant, actif, doué de propriétés spéciales.

Tels sont les traits essentiels de la cellule éosinophile. Nous n'avons envisagé là que des caractères, pour ainsi dire, extrinsèques : il resterait à parler des propriétés intrinsèques de ce globule, à dire pourquoi il peut ainsi se débarrasser de ses granulations, à expliquer la raison de ces corps α, c'est-à-dire à définir leur essence et leur chimisme. Il nous est impossible, pour le moment, d'aller plus loin que nous ne l'avons fait. Cette étude ne pourra être faite utilement que lorsque nous aurons élucidé le rôle physiologique et pathologique de l'éosinophile.

Nous nous résumerons donc, en disant que les quatre propriétés fondamentales qui caractérisent cette cellule sont : l'amiboïsme, la diapédèse, la sensibilité chimiotaxique spéciale et la faculté de chasser son contenu protoplas-

mique, propriétés bien différentes de celles des autres variétés sanguines et qui impriment à l'oxyphile un cachet particulier d'individualité.

*
* *

IV. — L'éosinophile dans la série animale.

I. — Avant d'aborder cette étude, demandons-nous d'abord comment se comporte l'éosinophile chez l'homme à l'état normal.

Presque tous les organes contiennent des acidophiles. Hayem les retrouve dans les glandes lymphatiques, Heidenheim dans les villosités intestinales. Fait curieux à signaler ici, chez les animaux à jeun la quantité de ces cellules est beaucoup moindre que chez les animaux rassasiés, ce qui, entre parenthèses, permettrait de supposer dans les substances alimentaires une chimiotaxie positive à l'egard de ces leucocytes. Shaffer les signale encore dans le thymus; on les voit, enfin, dans la rate et dans la moelle osseuse; bref, elles existent un peu partout dans l'organisme.

Nous démontrerons, dans un chapitre ultérieur, qu'elles ne naissent pas du tissu conjonctif, comme le voulait Erlich, qu'elles ne se multiplient pas *in situ*, après avoir été amenées dans les organes par embolie, mais qu'elles représentent les éosinophiles normaux du sang issus par diapédèse.

Il est bien évident que, sous des influences pathologiques et même sous des influences inconnues à l'état normal, la proportion des oxyphiles dans les tissus sera

fort variable ; leur augmentation ou leur diminution ne sont pas le fait d'un hasard, mais sont commandées par des besoins organiques. C'est dire qu'il est difficile de préciser dans quel rapport se trouvent ces cellules dans les différents organes ; on les constate toujours en nombre relativement peu élevé.

Il n'en est plus de même dans le sang, où le taux leucocytaire présente une fixité remarquable et, malgré quelques variations (très minimes) momentanées, on peut dire que les éosinophiles sont au nombre de 2 à 3 pour 100 par rapport aux autres variétés. Leur chiffre relatif dans l'unité, c'est-à-dire dans 1 millimètre cube de sang, varie entre 180 et 200 leucocytes.

Telle est la formule de l'homme adulte, indépendamment de toutes les causes physiologiques capables de l'influencer. Ces causes, d'ailleurs, ont une action peu sensible et il est à remarquer que, le plus souvent, la leucocytose physiologique ne fait pas varier la proportion des éosinophiles. Zappert insiste beaucoup sur ce fait et, pour lui, le nombre des oxyphiles du sang, pendant les diverses périodes de la journée, présente une variabilité assez constante.

Cette formule n'est pas tout à fait pareille aux différents âges de la vie ; c'est ainsi que, chez l'enfant, il existe une augmentation assez notable de ces leucocytes, tellement notable même que certains auteurs : Rieder, Canon, Zappet entre autres, pensent qu'il s'agit là d'une éosinophilie physiologique : mais ils ne parlent pas et, d'ailleurs, on ne sait rien des causes qui peuvent engendrer celle-ci. On trouve très souvent dans le jeune âge les chiffres de

5 pour 100 (Canon); 7 pour 100 (Engel); 8 pour 100 (nous-même dans plusieurs cas); 11 pour 100 (Hoch et Schlesinger). On peut admettre que, chez l'enfant, la proportion des oxyphiles augmente (7 pour 100 en moyenne), mais non pas d'une façon constante, puisque Jolly et bien d'autres auteurs ont constaté un pourcentage normal.

Le sang du vieillard, plus riche en polynucléaires et moins riche en lymphocytes que celui de l'enfant, renferme à peu près la même quantité d'éosinophiles que celui de l'adulte, bien que Jolly ait trouvé des chiffres sensiblement plus faibles.

Pendant l'agonie, le nombre des oxyphiles est considérablement diminué : quelquefois même, ces cellules sont complètement absentes du sang.

Par quel mécanisme s'assure l'invariabilité de cet équilibre éosinophilique ? Par celui-là même qui règle le fonctionnement intégral de l'organisme. Le corps humain peut être assimilé à une machine administrative dans laquelle, chaque jour, les recettes et les dépenses doivent se balancer dans une juste harmonie. A l'état normal, les dépenses, calculées sur l'avoir, ne peuvent, en aucune façon, le dépasser, et si, pour une raison ou pour une autre, une cause extraordinaire demande un accroissement de dépenses, il faut alors recourir à un budget supplémentaire et trouver une encaisse nouvelle. Il en est ainsi pour la machine humaine et en particulier pour le sang. Au fur et à mesure qu'après avoir rempli leur rôle, les leucocytes disparaissent, détruits par phagocytose ou par phagolyse, la moelle osseuse livre au torrent circulatoire

une égale et nouvelle quantité d'éosinophiles ; c'est le budget normal ! Mais survienne une infection (cause extraordinaire) qui demande une augmentation de ces cellules, la moelle osseuse ,surfabrique pour proportionner les dépenses : c'est le budget supplémentaire. Le leucocytose qui survient alors, action physiologique nécessaire, n'est, en somme, comme le dit Levaditi « qu'une exagération de ce qui, à tout moment, a lieu chez l'animal sain. »

II. — Mais l'homme n'est pas le seul être à posséder la granulation α. Celle-ci, au contraire, se rencontre chez tous les vertébrés, et même, en descendant plus bas, chez les invertébrés.

Disons toutefois que, dans la série animale, les cellules éosinophiles offrent des caractères très spéciaux suivant l'espèce en question. Chez quelques-unes, elles sont énormes, chez d'autres, elle sont très petites ; tantôt les granulations sont très nombreuses, nettement acidophiles, et tantôt elles sont plus éparses, plus grosses, moins géométriques, plus indulinophiles qu'acidophiles. Il est donc important de poursuivre l'étude de ce leucocyte dans l'échelle ascendante des êtres vivants et de voir si nous le retrouvons avec des caractéristiques bien différentes de ce qu'elles sont chez l'homme adulte.

1. *Chez les invertébrés.* — Les granulations se retrouvent chez les invertébrés, mais avec des différences tinctoriales ; ce sont bien des grains réfringents, prenant, en général, les couleurs acides, mais avec certaines particularités.

Knoll aperçoit chez la *Tellina* des corps colorés en jaune et en rouge, mais d'une façon intensive, beaucoup

plus accentuée que chez les oxyphiles humains. Lœwit, de son côté, constate chez l'*Astacus fluviatilis*, des grains qui prennent une teinte rouge, mais vaguement bleuâtre et toujours plus pâle que celle de l'homme. Chez l'écrevisse, la granulation éosinopile est absolument semblable à la nôtre.

Le sang des lamellibranches a été étudié, spécialement par Flemming, par Cuénot, et, plus tard, par Knoll. Ces auteurs retrouvent encore le lencocyte α dans un grand nombre d'espèces, en particulier chez l'*Unio anodanta*, chez le *Pectunculus pilasus*, et le *Tellina planeta*; mais, chez ces types, les granulations sont fines, se colorent en rouge pâle : elles sont beaucoup moins réfringentes et moins caractéristiques que celles du *Strangylo centrotus lividus* ou de la *Cucumaria*. On tend à considérer seulement ces dernières comme de véritables granulations éosinophiles.

Ainsi donc, chez les êtres inférieurs, on retrouve l'oxyphile d'une façon manifeste, avec quelques variantes tinctoriales : il est probable que cela tient à un chimisme un peu particulier de ces granulations, chimisme qui adapte celles-ci au rôle qu'elles ont à jouer dans l'organisme de ces animaux.

Il n'est pas douteux, en effet, après ces constatations, que l'éosinophile ne soit destiné à jouer un rôle dans l'économie. Ce ne peut être une forme dégénérée ou tendant à disparaître, comme certains l'affirment, mais bien un leucocyte, déjà différencié, chez des espèces d'un type peu élevé.

Cependant, puisque l'éosinophile possède des fonctions tellement définies, pourquoi fait-il défaut chez des animaux

de même espèce ; pourquoi, par exemple, chez les vertébrés, manque-t-il chez quelques poissons et apparaît-il chez d'autres ? Il est fort probable et nous croyons qu'une même fonction puisse très bien être dévolue à des tissus différents et que la fonction éosinophilique, dans l'organisme d'animaux qui ne renferment pas ces cellules, puisse être remplie par un leucocyte voisin ou même un tissu particulier.

Une seconde objection demande encore à être résolue, qui semble combattre la théorie de la formation exclusive des éosinophiles dans la moelle osseuse. Chez tous ces animaux ne possédant pas de système médullaire, l'oxyphile ne saurait dériver de celui-ci. C'est très vrai, mais qu'est-ce à dire ? Par suite de la différenciation du travail, certains tissus qui, embryologiquement, pouvaient donner naissance aux oxyphiles, ne possèdent plus cette propriété chez l'homme adulte, être merveilleusement organisé. C'est la moelle osseuse seule qui produit l'éosinophile. Mais cette fonction qui, chez les animaux inférieurs, est dévolue à d'autres organes, qui, chez le fœtus, est également la propriété d'autres tissus, n'en est pas morte pour cela, et Dominici a bien montré qu'elle pouvait revivre sous certaines influences.

Ainsi donc, si, chez l'homme, le tissu médullaire des os est seul préposé à la genèse de l'acidophile, on comprend très bien que, chez les invertébrés, comme chez l'embryon et le fœtus, celui-ci puisse naître dans des organes bien différents. La nature se sert de tissus dissemblables pour exercer la même fonction.

2. *Chez les vertébrés.* — A mesure qu'on s'élève dans

la série animale, l'éosinophile s'individualise de plus en plus, s'observe d'une façon plus constante, mais conserve encore des caractères différentiels propres à chaque espèce.

Erlich et Schwarze ont soigneusement étudié les éosinophiles de la grenouille et du triton ; ils ont trouvé ces leucocytes avec tous les caractères histochimiques des éosinophiles humains. Erlich, chez la grenouille, les avait retrouvés dans les tissus conjonctifs de tous les organes, à l'exception des tendons et de la cornée ; aussi considérait-il, à une certaine époque, que ces cellules dérivaient du tissu conjonctif.

Après eux, Siaweillo et Mesnil font d'intéressantes études à ce sujet dans les *Annales de l'Institut Pasteur* ; enfin Jolly s'est également occupé de cette question. Tous ces auteurs s'accordent à constater que, le plus souvent, l'éosinophile possède sa forme classique; mais quelquefois les grains, au lieu d'être arrondis, sont en forme de bâtonnets. De plus, ils ont tous décrit ce que Schwarze appelle les « granulations cristalloïdes. »

Cette forme spéciale, très facilement décelable chez la grenouille, est encore plus fréquente dans le sang des oiseaux, comme l'ont vu Bizzozero et Torre. Lœwit la signale également chez l'écrevisse, et Müller chez les mammifères ; c'est donc dire qu'elle n'est pas caractéristique du sang d'un seul animal.

Ce sont, en général, des bâtonnets assez fins, ayant leurs extrémités rondes, dont le centre est plus pâle que les bords et dont la périphérie est hyperchromatique. Nous remarquerons qu'il en est ainsi dans le granule oxyphile du sang de l'homme. La longueur de ces bâtonnets

varie suivant les espèces, mais ils ne sont jamais très longs, et Müller les considère comme très courts ; ils ne dépassent guère 2 à 4 μ ; ils se colorent, d'une façon élective, non par l'éosine mais par l'aurantia.

Levaditi a démontré que ces formes n'étaient ni de véritables éosinophiles, ni des pseudo-éosinophiles ; ce sont des acidophiles des produits assimilables aux granulations α, et véritablement fabriqués par le leucocyte vivant. Ils se comportent, du reste, comme la granulation α, puisqu'ils résistent à l'action des acides faibles ; de plus, ces formes, facilement décelables par la fixation au formol, ne le sont pas par la fixation à la chaleur. Levaditi admet que la dessiccation imprime aux cristalloïdes une modification qui aboutit à leur transformation en des masses arrondies.

Le sang de certains poissons renferme également des cellules éosinophiles. Mayer les a trouvées chez les sélaciens : Rawitz chez le goujon ; Mesnil, en 1895, les étudie chez diverses espèces, puis Siaweillo chez la raie, le goujon et la perche. En général, les granulations sont plus grosses que celles de l'homme ; quelquefois même, comme chez la raie, le diamètre d'un granule égale presque la moitié du diamètre des corpuscules rouges du sang humain. Ces cellules peuvent avoir des formes allongées ou en bâtonnets ; mais, le plus souvent, elles sont rondes et régulièrement rondes, tellement régulières que Siaweillo ajoute en les voyant : « Il semble impossible qu'elles proviennent du dehors et ne soient pas un produit d'activité vitale du leucocyte même. »

Parmi les espèces ordinaires, l'éosinophile manque

chez l'Hippocampe, comme l'ont vérifié Sabrazès et Colombot ; chez le *Carosius auratus*, comme l'a constaté Mesnil. On n'en rencontre pas également chez le *Merlangus vulgaris*, le *Pagellus centrodotus*, le *Conger vulgaris*, le *Scomber scombrus*, le *Platersa vulgaris*.

Chez les mammifères, l'étude de l'oxyphile est encore très intéressante et très instructive.

Disons d'abord que, chez certaines espèces, comme la souris et le rat, les grains α sont très petits, quelquefois même la moitié moins volumineux que ceux de l'homme, que, chez d'autres, au contraire, ils ont une taille bien supérieure à la normale ; ce sont ceux du porc, du chien et surtout du cheval.

Chez ce dernier animal, les éosinophiles sont tellement particuliers qu'ils méritent plus qu'une simple mention. Semmer, le premier, a très soigneusement étudié les oxyphiles du sang du chien et du cheval ; chez ces deux espèces, d'ailleurs, ils sont identiques ; les grains α atteignent des dimensions exagérées. Après lui, les mêmes constatations furent faites, mais diversement interprétées. Semmer, lui-même, avait déjà considéré ces leucocytes comme des globules chargés d'hémoglobine. Laker en faisait des productions spéciales aux espèces en question, et Norris les regardait comme des formations artificielles. Ce fut Schwarze qui démontra l'identité de ces figures avec les cellules α découvertes par son maître. Mais elles affectent ici des formes spéciales.

Tout d'abord, comme l'a trouvé Hayem, qui a fait une étude très complète du sang du cheval, elles sont plus abondantes que dans le sang humain, et les leucocytes

sont beaucoup plus volumineux, quelquefois doubles. Le noyau est tantôt simple, mais le plus souvent double. Quant aux granulations, elles sont développées proportionnellement au volume du globule, c'est-à-dire qu'elles sont très volumineuses. Hirsfield prétend qu'elles peuvent égaler la grosseur d'une hématie de chèvre. Ce sont des corps ronds ou ovalaires, très réfringents, groupés à la façon des grains de raisin.

Souvent il est permis d'apercevoir l'essaimage des granulations autour du noyau ; celles-ci forment alors, hors du leucocyte, des colonies indépendantes les unes des autres. Levaditi pense que ces figures relèvent de préparations mal soignées. Nous pensons, pour notre part, que le processus est identique à celui que nous avons signalé à la *Société de Biologie*, et qu'il s'agit là d'une activité spéciale du protoplasma cellulaire. Nous le répétons encore, s'il s'agissait d'un artifice de préparation, on devrait toujours retrouver cet essaimage en se plaçant dans des conditions identiques d'expérimentation.

Au point de vue des réactions histochimiques, ces granulations offrent encore des caractères particuliers. Elles prennent l'éosine, mais faiblement, et Hayem a noté certains détails spéciaux. Sur des préparations récemment faites avec le triacide, « les grains offrent une coloration rouge grenat un peu sombre ; peu à peu, cette coloration tire au violet, et, dans la même préparation, on voit des éléments dont les grains sont diversement colorés. Cela semblerait indiquer que ces très grosses granulations sont, chez le cheval, plutôt neutrophiles qu'acidophiles. » Pourtant il n'est pas douteux que l'on ne soit en présence

des corps α, car ceux-ci résistent à l'action dissolvante des acides étendus, et il en est de même pour les grains réfringents du cheval; de plus et enfin, leur volume est bien supérieur à celui des granulations neutrophiles.

On s'est demandé pourquoi la cellule éosinophile acquiert ce volume considérable chez le cheval. La question semble toute résolue si l'on songe que, chez la souris et le rat, elle est très petite, et que par conséquent la nature a tout simplement proportionné le tissu au volume de l'espèce. Il nous semble impossible de donner une explication plus satisfaisante.

Pour terminer cette étude dans la série animale, nous dirons quelques mots de l'oxyphile des rongeurs. Nous avons déjà vu qu'à côté de véritables éosinophiles on a décrit, chez le lapin et le cobaye, des cellules ayant tout à fait le même aspect morphologique, et ne se différenciant que par les caractères chimiques. Certains auteurs pensent qu'il s'agit là de corps qui n'ont rien de commun et dont l'origine initiale est également dissemblable.

Il est très possible que, primitivement, les cellules éosinophiles et les pseudo-éosinophiles soient deux espèces individualisées et que, dès le début de leur genèse, les granulations soient déjà différenciées. Cela seul justifierait la dénomination de pseudo-éosinophile. Il est vrai que ces leucocytes de Kurloff ne sont pas de véritables oxyphiles, au vrai sens du mot, puisque, dans un mélange d'éosine et d'induline, ils sont plutôt indulinophiles qu'éosinophiles ; pourtant, cette élection n'est pas extrême, car, si l'on chauffe les granulations à une température élevée, on les voit abandonner l'induline pour devenir éosinophiles.

Levaditi admet « que la chaleur a déterminé une diminution des espaces intermicellaires causée par la perte d'eau subie par ces granulations ; ces espaces sont devenus perméables pour l'éosine dont la molécule est relativement petite, mais ne se laissent plus pénétrer par l'induline dont la molécule est plus volumineuse ». L'élève d'Erlich fait donc intervenir une cause purement physique, mais est-ce tout ? Ne vaudrait-il pas mieux dire, sans essayer de donner l'explication du phénomène, que, sous l'influence de la chaleur, le pseudo-éosinophile s'est transformé en véritable éosinophile, et que, par conséquent, il était en puissance de se transformer. Qui sait même si cette mutation, mise en évidence par une action particulière (la chaleur), ne peut pas se produire dans l'organisme sous des influences qui nous échappent ?

On peut donc dire que le pseudo-éosinophile est bien un leucocyte, morphologiquement différent de l'oxyphile vrai, mais qu'il rentre tout de même dans la famille des éosinophiles.

Pour résumer ce chapitre, constatons avec quelle fréquence la cellule apparaît dans le règne animal. Chez les êtres les moins développés en organisation, comme chez les plus parfaits, en passant par tous les intermédiaires, il est toujours possible de retrouver ce leucocyte particulier avec des caractères qui l'imposent, et lui assignent sa place dans la classification générale.

Une telle constance prouve évidemment la destination de cette cellule à une fonction encore indéterminée, mais à une fonction qui paraît être toujours la même dans la série animale, et qui doit être commandée par des besoins

particuliers. Ceux-ci relèvent peut-être d'un humorisme spécial, toujours identique dans son essence, mais dont la qualité, si nous pouvons nous exprimer ainsi, peut varier plus ou moins, suivant les individus. Dans ces conditions, la granulation éosinophile, toujours une et spécialisée, devrait cependant adapter son chimisme au milieu ambiant. Cette hypothèse expliquerait-elle les différenciations histo-chimiques que nous avons notées parmi les diverses espèces animales? Nous le supposons, sans en donner la démonstration.

*
* *

V. — Genèse de l'éosinophile.

Ce problème, si complexe, ne saurait être résolu qu'après avoir exposé, brièvement, le développement embryogénique du leucocyte dans les premiers âges de la vie.

Chez les tout jeunes embryons, les germes vasculo-sanguins proviennent d'une transformation blastodermique endothéliale et chez les oiseaux, par exemple, les îlots de Wolff ne sont pas autre chose que les premières ébauches de ces germes, résultat de végétations endodermiques, dont les phases de développement peuvent être suivies aussi chez les mammifères. Plus tard, il se fait une différenciation dans ces îlots : les cellules de la périphérie, c'est-à-dire de la surface, subissent des modifications notables, en prenant tous les caractères d'un endothélium, et ainsi se trouveront formés les premiers vaisseaux capillaires ; les cellules situées en dedans des précédentes s'isolent,

deviennent libres, prennent une teinte jaune en se chargeant d'hémoglobine : c'est le premier globule rouge du sang ; puis, à mesure que le mésoderme donne naissance au mésenchyme et au tissu conjonctif embryonnaire, « les vaisseaux pénètrent dans ce mésenchyme, l'accompagnent partout et, avec lui, vont se distribuer dans tous les organes en voie de formation (1) ».

Chez les animaux inférieurs, qui n'ont pas de système sanguin, les globules rouges se reproduisent par division des premiers et ainsi de suite ; chez les autres, cette multiplication se localise dans certains tissus (hépatique, splénique) : ce sont le foie et la rate embryonnaires, organes très aptes au renouvellement du processus, puisqu'ils ont une circulation peu active et que la stase sanguine y est considérable. A cette époque, le sang ne contient pas encore de leucocytes ; ceux-ci n'apparaissent que plus tard.

Après cette première et deuxième périodes embryonnaires, les hématies ne se divisent plus ; très rapidement, du reste, chez les embryons de mammifères, les hématies nucléées tendent à disparaître et sont remplacées par des globules rouges uniformes. Il existe donc un lieu d'origine de ces globules, lieu d'origine que les différenciations vitales localisent encore dans des organes particuliers, comme la rate, la moelle osseuse, l'épiploon, etc, et qui, dès lors, deviennent de véritables organes hématopoiétiques.

---

(1) Mathias Duval. Précis d'histologie, p. 716.

Dans ceux-ci, les globules rouges dérivent alors de cellules particulières, découvertes en 1868 par Neumann, cellules désignées par Obrostzow, en 1881, sous le nom d'« hémo-leucocytes », car ils ne sont autres que des lymphocites tirant leur origine des éléments mésodermiques amiboïdes, « des cellules migratrices situées en dehors des capillaires embryonnaires et qui pénétreraient dans ceux-ci en traversant leurs parois ».

Pouchet, dans ses recherches à la *Société de Biologie* et dans le *Journal de l'anatomie et physiologie*, désigne ces cellules sous le nom de « noyaux d'origine » ; en effet, en étudiant le sang chez les Tritons, il constate deux évolutions différentes de ces cellules. Dans une première transformation, elles subissent la dégénérescence hémoglobique, c'est-à-dire qu'elles se déforment, passent par le stade hématoblaste, puis prennent une forme elliptique en se chargeant d'hémoglobine : c'est le globule rouge. Dans une seconde phase, qui n'a rien de commun avec la précédente, les lymphocytes grossissent, fragmentent leur noyau et donnent naissance aux globules blancs.

Voici donc ceux-ci apparus ! Cette petite cellule mononucléée, point de départ de tous les phénomènes d'hématopoièse, est donc de formation extra-vasculaire ; mais, peu à peu, par la complexité même des actes biologiques, la distinction du travail, ébauchée d'abord, s'accentue de plus en plus, et le processus formateur du leucocyte polynucléaire qui, chez le fœtus, s'accomplissait dans plusieurs organes à la fois, se passe à la naissance dans un seul, la moelle osseuse, pendant que d'autres servent à former des types différents.

2. — Après cet exposé embryogénique rapide, destiné à montrer simplement la première étape leucocytaire, il nous faut suivre maintenant, pas à pas, la formation médullaire du globule blanc à granulation éosinophile.

Il est donc admis qu'à l'état normal ni la rate, ni les ganglions, ni l'épiploon, en un mot, qu'aucun des organes lymphatiques ne pourra donner naissance à un processus myélogène. Ce droit appartient, chez les mammifères adultes, exclusivement à la moelle osseuse. Chaque organe s'est différencié et possède un rôle formateur bien distinct. Les gros mononucléaires, cellules conjonctives, dérivent de l'épiploon, des ganglions même, où elles proviennent du réticulum primordialement mobilisé et de la rate, toujours par transformation des petites cellules lymphatiques. Le lymphocyte est donc le premier terme de cette série ; ce qui le prouve, c'est qu'il est possible de trouver tous les intermédiaires entre les gros mononucléaires et le petit lymphocyte.

Mais le polynucléaire n'est pas, comme le veut Ouskow, le dernier terme d'évolution du mononucléaire du sang. On ne trouve dans le milieu hématique aucune figure de passage entre ces deux formes, et, du reste, la genèse de ces leucocytes est absolument dissemblable. D'après Ouskow, le polynucléaire dérive d'une petite cellule lymphatique, mais celle-ci quitte bientôt son lieu d'origine pour passer, à titre de mononucléaire, dans la circulation et là se transforme en polymorphe.

D'après une école tout opposée, le polynucléaire provient de la moelle osseuse et uniquement de la moelle osseuse ; il naît, évolue et sort de son centre génétique

pour passer dans le torrent circulatoire à l'état adulte, c'est-à-dire complètement formé.

Les partisans de l'une et l'autre théorie sont nombreux ; mais nous dirions plus volontiers que les partisans de la première ont été nombreux, car à l'heure actuelle la majorité des auteurs se rallie à la dernière, basée du reste sur des recherches expérimentales très précises et très remarquables, entre autres celles de Dominici.

Il est bien évident que les organes lympathiques ne peuvent pas former directement les éosinophiles, puisqu'on n'observe dans les voies lympathiques efférentes que des globules blancs jeunes des lymphocytes ; et, dans la structure ganglionnaire, soigneusement étudiée par Labbé, si l'on entrevoit des oxyphiles, ce n'est pas dans les follicules, mais dans la nappe réticulée, où ils ont été amenés par voie sanguine, pour y subir peut-être des phénomènes régressifs. Du reste, il est impossible d'apercevoir des formes de transition entre les éosinophiles qui peuvent exister. On pourrait en dire autant pour la rate, en sorte qu'il fallait, pour admettre l'origine des acidophiles dans des territoires lymphatiques, expliquer la transformation de ceux-ci dans d'autres milieux et en particulier dans le sang.

Ces transformations existent-elles ? Max Schultze a cru pouvoir démontrer des formes de passage entre les divers leucocytes granuleux ; en effet, il a observé dans la leucémie tous les intermédiaires possibles, depuis l'éosinophile à noyau unique jusqu'à l'oxyphile à noyau fragmenté, divisé, depuis le leucocyte contenant à peine quelques granulations jusqu'au globule bourré de grains

éosinophiles. Müller et Rider soutiennent la même opinion, car, pour eux, les leucocytes granuleux de la moelle osseuse et ceux du sang présentent des différences trop marquées. Voici ce qu'ils disent à ce sujet : « Les cellules éosinophiles du sang normal en circulation sont toutes de la même grosseur. Comme dans les leucocytes à fines granulations, la configuration du noyau conserve son arrangement délicat, sur des préparations traitées par le mélange de Flemming ou par l'acide chronique à 1 pour 100 et colorées à la safranine. Le noyau renferme un riche réseau de filaments très fortement colorés, très serrés comme celui des leucocytes à noyau polymorphe. Sous le rapport de leur teneur en chromatine, elles sont aussi riches. Sur la platine chauffante, ces cellules sont mobiles... Les cellules α de la moelle osseuse sont bien différentes, leurs dimensions sont bien plus considérables, les formes des noyaux sont massives. Après l'action du mélange de Flemming, la safranine colore bien plus faiblement les figures nucléaires ; leur teneur en chromatine est moindre. Contrairement à ce que Max Schultze avait démontré pour les éléments sanguins à grosses granulations, les mouvements amiboïdes sont ici obscurs ou nuls, sauf dans les formes plus petites que Bizzozero appelait « cellules leucocytaires de la moelle des os ». Ils concluent alors, que, normalement, la moelle osseuse n'a rien à faire avec la formation des globules blancs.

Ligouzat est encore plus affirmatif ; nous nous demandons même sur quelles preuves s'appuie cet auteur, et comment il a pu écrire en 1894 : « N'est-il pas naturel de considérer les éléments médullaires comme formant

par leur ensemble un véritable tissu n'ayant avec le sang *aucune relation particulière* ? En effet, la moelle a un rôle, bien limité, dans la génération osseuse aux différents âges de la vie de l'homme : elle subit des changements considérables, sans que le nombre des cellules ∝ du sang varie d'une manière parallèle. Elle a sa pathologie ou tout au moins un rôle dans les affections osseuses ; l'ostéomalacie bouleverse son histologie normale et ne change rien à la conception anatomique du sang. » L'expérimentation, la clinique, l'anatomie pathologique jurent avec ces paroles et semblent leur infliger le démenti le plus formel.

C'est, en effet, dans la moelle et dans la moelle seule que se forme l'éosinophile. Celui-ci provient d'un leucocyte granulé plus jeune, lequel n'est, en somme, comme l'a montré Dominici, qu'un anneau dans une chaîne dont un des chaînons est le mononucléaire à protoplasma basophile homogène (élément qu'il a appelé le myélocyte basophile) et dont le premier est une toute petite cellule minuscule mononucléaire à protoplasma homogène et à type lymphocytique, en sorte que, dans la moelle des os, on assiste aux phases successives : un petit leucocyte de la taille d'un lymphocyte grandit et devient un myélocyte basophile de taille ordinaire ; le myélocyte basophile se charge de granulations amphophiles, il se transforme en myélocyte granuleux, puis le myélocyte découpe son noyau, tout en conservant des granulations qui se transforment en neutrophiles. Voilà le cycle pour le polynucléaire ordinaire. Il n'est pas différent pour l'éosinophile, si ce n'est que les granulations du myélocyte sont acidophiles à l'origine et non pas amphophiles.

L'oxyphile du sang normal dérive donc du myélocyte granulé médullaire ; il ne passe dans la circulation qu'à l'état complet de formation, et jamais à l'état embryonnaire.

La reproduction se poursuit ainsi indéfiniment, d'une façon incessante, par reproduction, ce qui fait dire à Erlich et Lazarus, « que la régénération des globules blancs ne se fait pas par division directe des cellules dans le sang, mais par production nouvelle ».

C'est même là une preuve irréfutable de l'origine médullaire des éosinophiles, car, si l'on n'a jamais pu démontrer, d'une façon positive, qu'il existe des formes intermédiaires dans le sang, il est un fait certain, c'est que les cellules granuleuses des mammifères présentent des figures karyokinétiques très nettes dans le tissu médullaire.

Renaut avait observé depuis longtemps, dans les cellules *z*, le phénomène de la division rapide par étranglement du leucocyte, jusque-là rond, qui prend une forme de biscuit. Arnold fit les mêmes constatations, mais aucun des deux n'observa les métamorphoses du noyau.

C'est Bizzorero, le premier, qui découvrit la division amibotique dans les cellules éosinophiles de la moelle ; bientôt van der Stricht et Denys arrivèrent aux mêmes constatations, puis Müller aperçut les transformations dans le sang leucémique (nous verrons que, dans ce cas, celles-ci ne sont pas primitives). Enfin Jolly est revenu, à plusieurs reprises, sur cette question si importante. Une première fois, les expériences de cet auteur portèrent sur le rat et le cobaye ; elles furent très concluantes. Il les

répéta ensuite sur la moelle osseuse de l'enfant et même de l'adulte, et, chaque fois, les résultats furent concordants. Enfin, en 1899, il poussa cette étude le plus loin possible, et voici les intéressantes remarques qu'il fit : « Au moment du dédoublement de la plaque équatoriale, on voit très souvent les granulations groupées assez régulièrement en série linéaire suivant la direction des filaments achromatiques. Enfin, avant que le corps cellulaire commence à présenter aucune ébauche d'étranglement, on voit presque toujours les granulations divisées en deux groupes, séparées par une zone de protoplasma hyalin, ne renfermant qu'un petit nombre de granulations. Dans chaque groupe, les granulations sont disposées en séries partant de la couronne constituée par les anses chromatiques du noyau-fille et formant des arcs de cercle. »

Ainsi se perpétue l'individualité du type de deux façons différentes, d'abord par division indirecte, et ensuite par transformation directe du myélocyte basophile en polynucléaire granuleux, phénomènes qui se passent tous les deux au sein même de la moelle.

Ces faits ont été signalés dans le sang leucémique ! Cela n'infirme en rien ce que nous avançons. Qu'y a-t-il d'étonnant à ce que, sous l'influence de réactions qui nous échappent, il puisse passer, de la moelle dans le sang, des cellules à divers stades de développement qui achèvent alors leurs transformations commencées ? On s'explique aisément que l'on puisse assister à toutes les scènes de karyokinèse.

En définitive, le myélocyte granuleux est le premier stade du polynucléaire éosinophile. Il n'en est pas moins

vrai que ces deux éléments, tout en se rapprochant l'un de l'autre, possèdent quelques caractères particuliers, caractères qu'il ne faut pas exagérer, et qui ne permettent pas les appréciations de Müller et Rieder, car ce n'est pas sur des différences d'aspect qu'il est permis de déclarer deux cellules « absolument dissemblables ».

Toutes deux possèdent bien des granulations de même grosseur et en nombre à peu près égal, mais leur noyau présente des différences notables. Celui du myélocyte est unique, rond, vésiculeux, central, masqué par les grains oxyphiles ; le noyau des éosinophiles du sang est irrégulier, polylobé comme celui des neutrophiles. Le myélocyte est plus volumineux que le leucocyte sanguin ; enfin, d'après Levaditi, le protoplasma de celui-là est sensiblement plus basophile que le protoplasma de celui-ci. Tous ces caractères sont réels, mais n'est-il pas évident qu'une cellule destinée à reproduire une autre cellule, n'est pas cette cellule ?

Toutefois, il est très facile de suivre toutes les transformations de ce noyau rond, en noyau ovalaire, en forme de haricot, puis de bissac. La conclusion de Müller est donc fausse.

Cet auteur s'appuie sur un autre caractère, la privation de l'amiboïsme dans le myélocyte ; mais nous avons déjà vu qu'il tablait encore sur une erreur. Weiss, en effet, affirme déjà, en 1891, qu'il n'y a « aucune différence entre les mouvements propres des leucocytes du sang de la leucocytose et de la leucémie » (myélocytes pour la plupart) « et Jolly réfute à jamais l'argument de Müller. Celui-là a très bien décrit les formations pseudopodiques

des cellules mononucléées granuleuses de la moelle, et il suffit de se rapporter aux figures qu'il donne dans les *Archives de médecine expérimentale* (1902), pour être fixé à ce sujet. Les mouvements sont aussi nets que ceux des éosinophiles du sang, mais avec quelques petites variantes. « Ils ne commencent qu'à une température assez élevée , voisine de celle du corps, ils sont beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques. Ils ne s'observent pas d'une façon aussi générale : ils s'observent sur un plus ou moins grand nombre de cellules. Parmi les myélocytes, ceux dont le protoplasma contient des granulations réfringentes et qui correspondent aux myélocytes éosinophiles ont (tout au moins dans l'espèce) une suractivité sensiblement plus grande que les myélocytes à protoplasma homogène, finement granuleux. »

Les rapports du myélocyte ou élément de la moelle sont donc des plus intimes avec ceux du leucocyte éosinophile du sang normal ; ils représentent, en somme, un moment dans l'évolution médullaire de l'oxyphile et l'on peut dire que la théorie d'Erlirch se trouve pleinement assise sur des bases solides.

Tous les arguments que nous venons de fournir suffisent amplement à étayer cette théorie. Cependant, il en existe encore un dont la valeur est considérable ; c'est celui que nous fournissent les données de la clinique ou mieux de l'anatomie pathologique.

Il résulte des beaux travaux de Josuë et Roger sur les modifications de la moelle osseuse dans les diverses infections (staphylococcie, charbon, phosphore, etc.) et des recherches non moins intéressantes de Dominici,

Weil, Haushalter et Spillmann, Raietzky, Rubinstein, etc... que cet organe subit, dans tous les états pathologiques, des modifications fort importantes, soit au point de vue macroscopique, soit au point de vue microscopique.

A l'état normal, chez l'enfant, la moelle osseuse est une pulpe rouge, de coloration peu intense, d'où, par pression, l'on fait sourdre le sang : et, chez l'adulte, c'est un cylindre blanc jaunâtre presque exsangue, d'où suinte, à la moindre pression, une graisse fluide. Or, à l'état de maladie, cette moelle se congestionne, devient rouge cramoisi et ne présente plus le même aspect. C'est un organe offrant des indices manifestes d'activité fonctionnelle. Le tissu médullaire qui, à l'état normal, n'est plus représenté chez l'homme que par du tissu graisseux, reprend sa fonction restée latente.

Il se passe alors des phénomènes chimiques en rapport avec un surcroît de défense ; « l'albumine, substance active et vivante, augmente dans des proportions considérables, en même temps que l'eau destinée à favoriser son action. Par contre, la graisse (réserve alimentaire et tissu de remplissage) diminue, disparaît presque. »

Mais les différences sont plus tranchées encore si l'on fait des examens microscopiques. Outre les cellules géantes, les hématies nucléées, les divisions mitotiques innombrables, on note une énorme surproduction d'autres cellules mononucléées éosinophiles et basophiles, celles-ci représentant le premier terme de l'oxyphile, et celles-là n'étant que le stade avant-dernier d'où dérivera l'éosinophile du sang. Ces éléments sont mélangés à des

figures très diverses, sur lesquelles nous ne nous arrêtons pas. Mais cette simple constatation prouve bien le rôle échu à la moelle des os, dans la genèse de l'éosinophile, et à la moelle des os seule.

En effet, les expériences de Dominici, de Heinz, de Georgiewski démontrent, d'une façon manifeste, que la splénectomie n'a aucune influence appréciable, non seulement sur la leucocytose polynucléaire en général, comme l'avait déjà démontré Kourloff, mais sur la diminution du nombre des leucocytes qui précède la leucocytose. Si l'on ajoute encore que, dans les infections, on n'a jamais trouvé de leucocytes acidophiles dans les canaux efférents des ganglions lymphatiques, c'est prouver surabondamment et encore une fois la justesse des vues d'Erlich.

Nous sommes donc très affirmatif, trop peut-être ; c'est pourquoi il nous faut faire quelques restrictions, qui, disons-le par avance, ne diminuent en rien la valeur des faits que nous venons de discuter.

S'il est vrai qu'à l'état normal la moelle osseuse soit le seul centre génétique des oxyphiles, s'il est encore vrai qu'à l'état pathologique les phénomènes que nous venons de signaler soient facilement constatables au niveau du tissu médullaire, cependant, dans certaines infections, on voit la rate encombrée de cellules éosinophiles situées dans les follicules de Malpighi, cellules d'abord myélocytes, puis polymorphes, en karyokinèse et en division. Le ganglion lymphatique lui-même renferme tous les intermédiaires entre le myélocyte basophile et le polynucléaire oxyphile, avec des variations nucléaires en tout comparables à celles que nous avons étudiées dans la moelle des

os. C'est ce qui explique, du reste, qu'on ait pu signaler des cas d'adénie dans lesquels l'éosinophilie atteignait jusqu'à 26 pour 100 (Achard et Lœper, *Soc. méd. des hôp.*, Paris 1901).

Quelle interprétation faut-il donner à ces remarques et que prouvent-elles ? Delamare pense que de pareils faits détruisent complètement l'idée que l'on avait de considérer les ésinophiles comme uniquement formés dans la moelle osseuse, et Heinz, avec beaucoup d'auteurs, croit que la rate et les autres organes lymphatiques n'ont pas le pouvoir de fabriquer les érythroblastes : à l'état physiologique, ces organes sont seulement un milieu favorable à leur multiplication ; aussi les îlots de tissu myéloïde qu'on y rencontre dérivent d'éléments initiaux venus par embolie de la moelle osseuse. Ce n'est là qu'une hypothèse gratuite, qui n'est basée sur aucune démonstration, et tout s'explique, si l'on se rappelle ce que nous avons dit plus haut. Primitivement, chez l'embryon, des organes encore non spécialisés possèdent des fonctions identiques ; ces mêmes leucocytes, entre parenthèses, naissent dans des territoires très différents, puis, petit à petit, se localisent et finalement n'apparaissent plus que dans un seul organe. C'est ainsi que normalement, chez l'adulte, la moelle osseuse, seule, fabrique les polynucléaires.

Mais les patientes recherches de Dominici ont montré que ces tissus qui, primitivement, concouraient à la genèse du globule éosinophile, pour avoir perdu leur activité physiologique chez l'adulte, n'en sont pas, pour cela, morts ou disparus. Sous des influences nocives, et quand l'organisme a besoin d'un surcroît leucocytaire pour sa

défense, ils recouvrent leur vitalité, renaissent en certains points. Ces îlots de tissu myélogène dans la rate ou dans les ganglions lymphatiques, ces formations lymphoïdes dans la moelle des os, ne sont, en somme, que des reviviscences de tissus endormis depuis la période embryonnaire, et que l'organisme n'utilise pas à l'état normal.

Il n'existe, pour ainsi dire plus, dans ces états infectieux, de territoires lymphogènes ou myélogènes : il n'y a plus que des tissus de ces deux espèces, capables d'activité nouvelle et de multiplication, aussi longtemps qu'il sera nécessaire. Comme le dit si bien Dominici, « parler de réaction myéloïde ou de réaction lymphoïde d'ordre pathologique, ce n'est pas désigner exclusivement la mise en activité soit de la moelle des os, soit des appareils de la circonscription lymphaique, c'est envisager la mise en branle des éléments spécifiques des tissus myéloïdes et lymphoïdes, dans tous les points où ceux-ci peuvent répondre à une mutation morbide. »

Il n'en reste pas moins acquis qu'à l'état normal la réaction myéloïde prédomine dans la moelle osseuse, et que celle-ci reste le seul centre formatif des cellules éosinophiles qui passent par les phases synthétiques suivantes :

1° Petite cellule avec un noyau à structure nette, entouré d'un protoplasma étroit, non granuleux ;

2° Cellule plus grosse, avec un noyau à structure nette, entouré d'un protoplasma plus large nettement basophile (myélocyte basophile) ;

3° Ce myélocyte basophile, au lieu de se transformer en myélocyte amphophile pour donner naissance au poly-

nucléaire neutrophile, se transforme en myélocyte à granulations α :

4° Lequel myélocyte granuleux éosinophile, par transformations mitotiques, engendrera l'oxyphile type.

Telles sont les transformations génétiques que subissent les cellules éosinophiles du sang normal. Nous retiendrons, en terminant, que le myélocyte basophile est le même élément qui formera plus tard l'oxyphile et le neutrophile. Malgré cela, il est encore impossible d'identifier la granulation α avec la granulation ε. La confusion entre les deux myélocytes cesse « au moment de la différenciation évolutive, en raison du fait suivant : quand les premières granulations α, dites éosinophiles, se montrent au sein d'un myélocyte basophile qui paraît semblable à celui qui est la forme larvaire du myélocyte amphophile, les premières granulations formées ont les caractères spécifiques de la granulation α » (Dominici).

La conclusion qui se dégage de là est qu'au premier moment de ses phases de développement, l'éosinophile est un leucocyte déjà différencié et qui possède par conséquent une individualité caractéristique.

VI. — Mort des éosinophiles.

Ce problème de la mort des oxyphiles est peut-être plus difficile à résoudre que celui de la genèse de ces cellules, car il est malaisé de suivre les phrases du processus destructif.

Qu'advient-il dans l'organisme de cette quantité de leucocytes qui ont envahi le torrent circulatoire ? Il est

incontestable qu'après avoir joué leur rôle dans l'économie ils doivent disparaître pour être remplacés par d'autres au fur et à mesure des besoins.

Comment s'opère cette disparition ? Est-ce par destruction totale de l'éosinophile, est-ce par fonte progressive ? Le processus se passe-t-il dans le sang ou dans d'autres organes ?

Weil, Lerredde et, après eux, Mesincescu ont suffisamment montré que les leucocytes granuleux subissaient. dans le milieu sanguin, des transformations régressives aboutissant à la sortie des corps réfringents, puis à la disparition du noyau. Grumprecht a remarqué encore, dans le sang leucémique, des dégénérescences caractéristiques ; la membrane nucléaire meurt, le contenu du noyau se mêle au protoplasma, et le leucocyte forme une masse homogène qui se gonfle, se vacuolise et se dissout. Cela prouve bien que l'éosinophile se détruit dans le sang.

Du reste, il est toujours facile de constater ces formes dégénérées. On voit dans le torrent hématique des protoplasmas déchiquetés, étalés, à granulations éparses, des cellules sans noyau, ou des noyaux sans cellules. Il est très probable qu'il y a là des débris acidophiles ; mais il est bien difficile de dire dans quelles proportions ceux-ci se détruisent par rapport aux autres variétés, puisqu'à l'état normal ces formes dégénérées atteignent à peine 1 à 2 pour 100 du nombre total des leucocytes. Ce total augmente, si l'on considère les hématoblastes décrits par Hayem, comme des débris cellulaires de globules morts.

Mais tout ce déchet ne saurait demeurer indéfiniment dans le sang ; il est de suite ramassé par les grands macro-

phages qui englobent les reliquats éosinophiles et dévoient même les polynucléaires bourrés des bactéridies qu'ils ont absorbées.

Ainsi s'éclipse l'oxyphile dans la circulation. Mais le processus destructif est plus spécialement dévolu au système de l'hématopoièse lui-même : les ganglions lymphatiques, le foie et surtout la rate. On voit, dans ces organes, de gros mononucléaires remplis de leucocytes, encore reconnaissables par quelques granulations ; puis, lentement, ceux-ci sont transformés, digérés en de petits corps que Flemming appelle les *tingible körper*; ils sont en effet très réfringents et fortement basophiles. Qui sait, comme le dit Labbé, si ces résidus de la digestion protoplasmique ne servent pas à la régénération des nouveaux leucocytes? Ainsi se vérifierait l'axiome : « Rien ne se perd, rien ne se crée. »

Il n'en est plus de même dans les foyers inflammatoires ; les éosinophiles y sont, il est vrai, une rareté, mais, quand ils s'y trouvent, ils disparaissent comme disparaissent les polynucléaires en subissant des dégénérescences vitreuse, granulo-graisseuse, amyboïde, caséeuse, etc...

Quoi qu'il en soit, à l'état physiologique, la cellule éosinophile ne meurt qu'après avoir joué son rôle, après avoir mis en liberté, dans le plasma, les substances (1) qu'elle renferme. S'il en était autrement, on comprendrait mal la présence dans le sang de ce leucocyte qui n'appa-

(1) Le mot substance est pris ici dans le terme le plus général, c'est-à-dire qui ne préjuge en rien de la nature de celle-ci.

raîtrait alors que pour mourir sans avoir rempli aucune fonction utilitaire dans l'organisme : ce serait un non-sens vital.

Nous avons terminé l'étude sur les généralités du leucocyte à granulations α.

Nous avons vu que l'*éosinophile était une cellule à grosses granulations réfringentes, acidophiles, existant non seulement dans la circulation de l'homme, mais dans le sang de presque tous les êtres organisés, cellule nettement et hautement différenciée, dès les premiers stades embryonnaires et qu'il est impossible d'identifier ou de confondre avec des formes similaires.*

S'il en est réellement ainsi, la destination de ce globule blanc doit être absolument spéciale, et son rôle bien différent de celui des autres variétés. Il doit avoir sa pathologie à lui, comme le neutrophile et comme la mastzelle. Nous allons nous en rendre compte en poursuivant son étude à travers les états pathologiques.

DEUXIÈME PARTIE

L'ÉOSINOPHILIE

Ce titre ne doit pas être envisagé dans son absolutisme rigoureux, qui signifie leucocytose acidophile ; nous comprendrons, au contraire, sous cette dénomination, l'étude de l'éosinophile dans les divers états morbides, aigus ou chroniques et en particulier dans ceux qui s'accompagnent vraiment d'éosinophilie. Celle-ci, comme nous le verrons, caractérise, en effet, certaines affections spéciales dont la formule hématologique, empruntant ainsi un cachet qui lui est propre, signe, pour ainsi dire, la maladie. C'est que nous décrirons sous le nom d'*éosinophilie sanguine*.

Mais l'étude de l'oxyphile ne peut pas se borner là, puisque ce leucocyte apparaît non seulement dans le torrent circulatoire, mais encore dans les tissus normaux ou pathologiques, dans les crachats, le pus, les exsudats ou les divers liquides de l'organisme. Chercher quelles sont les variations de l'éosinophile, dans tous ces cas particuliers, ce sera décrire l'éosinophilie locale.

CHAPITRE PREMIER

ÉOSINOPHILIE HÉMATIQUE

I. — Étude de l'éosinophile dans les processus aigus.

Avant d'aborder ce chapitre, quelques mots d'explication sont nécessaires.

A l'état physiologique, la quantité des globules blancs contenus dans l'unité de sang est à peu près toujours sensiblement égale à elle-même (6 000 par millimètre cube) : de plus, les diverses variétés leucocytaires conservent entre elles un rapport, qui, indépendamment des conditions physiologiques, âge, sexe, saison, altitude, digestion, ne se modifient jamais. Cette constance de la leucocytose quantitative et qualitative dans le sang est ce qu'on appelle, depuis Lerredde et Lœper, l'*équilibre leucocytaire*.

Mais il n'en est plus de même à l'état pathologique ; les chiffres alors n'ont plus aucune fixité, ni aucun parallélisme ; certains augmentent indépendamment les uns des autres ; quelquefois même, il peut y avoir inversion complète de la formule. Chose singulière, à tel état morbide correspond une réaction leucocytaire toujours la même, à tel point qu'étant donnée une formule hématologique, il

est souvent aisé de caractériser l'affection qu'elle représente.

On peut donc, en définitive, rencontrer autant d'hyperleucocytoses qu'il y a de variétés globulaires.

Il faudrait bien se garder cependant, si, analysant le sang, au cours d'un processus morbide, on trouve la prédominance ou la diminution de tel élément, de conclure que celles-ci ressortissent toujours à cet état pathologique, car la formule hémoleucocytaire est essentiellement variable aux diverses périodes d'une même maladie, et, suivant l'expression de Chantemesse et Rey, il faut étudier le sang tous les jours et suivre, à la fois, la courbe de la leucocytose totale et la courbe des différents globules blancs.

Ainsi suivies pas à pas, les maladies évoluent en général par le stade polynucléose, puis par celui de mononucléose et enfin d'éosinophilie.

Nous dirons très peu de choses des deux premiers, car nous voulons seulement noter les variations d'un seul leucocyte, l'oxyphile. Pourtant, malgré notre désir d'être bref, il nous faudra bien entrer dans le détail des formules leucocytaires pour mieux saisir les rapports qui peuvent exister entre l'acidophile et les autres variétés globulaires.

En règle générale, toutes les affections à tendance phlegmasique ou suppurative s'accompagnent d'une leucocytose caractérisée par l'augmentation de l'élément le plus actif, le plus phagocytaire du sang, le polynucléaire neutrophile. Pourtant, dans tous ces cas, l'éosinophile mérite d'attirer l'attention.

— ***Les suppurations*** se caractérisent par une leucocy-

tose variant de 15 000 à 25 000. Cette constatation a été faite, il y a fort longtemps, par Griesinger en 1853 et par Christot et Kiener en 1858. Ce fait est si fréquent qu'il faisait dire à Malassez : « Il existe une véritable leucémie de suppuration. » Nous savons aujourd'hui que cette augmentation porte surtout sur les polynucléaires neutrophiles ; les éosinophiles font complètement défaut, quand la suppuration bat son plein. C'est ainsi que Tuffier et Miliau ont observé nettement le fait pour un panaris profond de l'index, et ils ont posé, comme règle presque invariable, ce que nous venons d'avancer.

Dans un cas d'*ostéomalacie aiguë,* Ligorio et Giani ont bien constaté une augmentation des polynucléaires neutrophiles et acidophiles : mais de telles observations sont l'exception et, par conséquent, ne font que confirmer la règle.

— ***L'appendicite,*** quand elle atteint une certaine intensité, se signale par la polynucléose (1), qui serait, pour Hayem et Parmentier, un signe de péritonite et qui pour Silhol (*Revue de Chirurgie*, 1901), deviendrait un élément sérieux dans le diagnostic et l'intervention chirurgicales ; mais, quelquefois aussi, on a décelé l'augmentation des acidophiles. C'est ainsi que Laignel-Lavastine fait mention de ce fait à la *Société anatomique de Paris,* en 1900 et plus tard en 1901 ; il rapporte encore quatre observations d'appendicite au cours desquelles il a constaté, coïncidant avec la crise aiguë, une augmentation dans la proportion

(1) Polynucléose signifiera pour nous augmentation des neutrophiles

des polynucléaires éosinophiles (8 pour 100). Cette leucocytose paraît être, d'après l'auteur, fonction de la lymphangite interstitielle avec folliculite et périfolliculite, qui caractérise anatomiquement l'appendicite aiguë légère. Cette éosinophilie ne persisterait pas après l'ablation de l'appendice malade, et, tout en faisant remarquer qu'elle ne se retrouve pas dans les affections qui peuvent simuler l'appendicite (fièvre typhoïde, pelvi-péritonite annexielle, entérite dysentériforme), Laignel-Lavastine lui attache une grande importance dans le diagnostic différentiel.

Personnellement, nous n'avons pas retrouvé nous même, dans trois cas d'appendicite ce qu'avance Laignel-Lavastine; au contraire, à la période aiguë, le oxyphiles avaient disparu avant de reparaître ensuite.

Ce sont, d'ailleurs, les conclusions auxquelles arrive en 1901, Lœper, qui a minutieusement recherché la formule hématologique dans 75 cas d'appendicite. Pour lui, l'éosinophilie est de règle, non pas à la période aiguë des formes graves, mais dans les vieilles appendicites torpides de même qu'à la période terminale des appendicites spontanément guéries.

Lœper a constaté un fait plus curieux : dans les examens histologiques qu'il a pratiqués il a noté que les éosinophiles abondent dans les appendices enlevés à la fin de la crise et sont souvent très nombreux dans l'appendice de gens opérés au cours d'appendicites torpides et traînantes.

Rhumatisme articulaire aigu. — La formule de celui-ci a été donnée par beaucoup d'auteurs : Pée (1890), Garrod (1892), Rieder (1892), Turk (1898), Limbeck (1899),

Achard et Lœper (1900), pour ne citer que quelques noms.

Tous s'accordent à reconnaître que cette affection se caractérise par de la polynucléose, au moment de la période fébrile et par l'éosinophilie au moment de la défervescence. Mais cette éosinophilie est particulièrement intense, beaucoup plus considérable que dans toutes les autres infections. Elle peut atteindre 5-10 pour 100 et, dans un cas que nous avons rapporté dans la *Presse médicale,* nous avons trouvé 8 pour 100. Elle dure quelques jours pour s'atténuer après et le rapport revient ensuite à la normale.

Quant aux épanchements articulaires, ils ne renferment que des neutrophiles et pas d'éosinophiles, suivant Widal et Ravaut *(Congrès Intern. de méd. de Paris* 1900).

Les réactions provoquées par le rhumatisme infectieux sont les mêmes, mais souvent encore avec une plus grande intensité.

Pneumonie. — La leucocytose, dans la pneumonie, est aussi brusque que le frisson, c'est-à-dire que d'emblée cette affection se caractérise par de la polynucléose ; polynucléose, en général assez abondante, dépassant 70, 80 et 82 pour 100, se maintenant telle pendant toute la durée du cycle fébrile et diminuant avec la fièvre pour reparaître avec l'élévation nouvelle du thermomètre, comme l'a montré Chauffard (1899) dans une pneumonie à rechute.

Cette leucocytose est si intense et si caractéristique que lorsque la pneumonie vient compliquer une maladie dont la formule est tout à fait différente, comme la fièvre

typhoïde, elle substitue sa propre formule à celle de la maladie primitive (Lœper 1899).

Pendant la phase aiguë, les éosinophiles diminuent considérablement dans les chiffres de 0.8 à 1 pour 100 et, le plus souvent, ils sont représentés par 0. C'est seulement à la fin, lorsque la défervescence se produit, que le chiffre commence à se relever. Von Jacksh, Stiénon et Turck ont très bien bien ressortir cette réapparition de l'oxyphile en concomitance avec l'abaissement des polynucléaires neutrophiles.

Stiénon a montré que cet afflux éosinophilique est plus considérable dans les formes légères que dans les formes graves. Dans les pneumonies avec suppuration, il est très peu accusé et le plus souvent fait défaut, en sorte qu'on peut conclure, avec Zappert, que l'éosinophile apparaît comme l'indice du retour du malade à la santé.

Quelque abondante que puisse être cette éosinophilie, elle dépasse rarement 4 ou 5 pour 100. Le plus souvent, le taux de ces cellules est normal et l'on peut dire que, pendant la convalescence de la pneumonie, il n'y a pas une véritable crise oxyphilique aussi abonnante que dans le rhumatisme articulaire aigu.

Érysipèle. — Stienon, le premier, dans son travail sur les maladies infectieuses, a donné la formule leucocytaire de l'érysipèle chez l'homme : plus tard, en 1899, à la *Société de Biologie* et dans la *Presse médicale*, Chantemesse et Rey ont apporté le résultat de leurs expériences et, enfin, Rey, dans sa thèse inaugurale, a définitivement établi la façon dont les appareils hémotopoiétiques réagissent sous l'infection érysipélateuse.

On s'accorde pour constater que celle-ci se caractérise par une leucocytose 7000 à 8000 fois moins abondante que celle de la pneumonie. Ce fait avait été déjà signalé en 1872, par Malassez et en 1893 par Metchnikoff dans ses recherches sur les rapports de l'infection streptococcique et de la réaction leucocytaire. Cette réaction se traduit encore par une polynucléose, qui dure pendant toute la période aiguë et diminue avec la défervescence. Notons que chez l'enfant les polynucléaires sont moins abandants que chez le vieillard et qu'une proportion de 90 à 92 pour 100 indique toujours une mort imminente.

Quant aux éosinophiles, c'est après l'apyrexie, au moment de la défervescence qu'ils reparaissent dans le sang où jusque-là, ils faisaient complètement défaut. Cette augmentation n'est pas très considérable et n'atteint pres que jamais une proportion anormale, comme cela se voit quelquefois dans d'autres états aigus. Cette apparition des éosinophiles est, en somme, le terme ultime de la maladie dont on peut tracer par ordre chronologique le schéma suivant : polynucléose, éosinophilie, puis légère mononucléose.

Notons que, dans les phlyctènes, qui peuvent se former sur les plaques érysipélateuses, on n'a pas rencontré d'oxyphiles.

Et si nous nous rappellons que la sérosité du vésicatoire de l'érysipèle est celle où l'on trouve les éosinophiles en plus petit nombre et à quelque période de la maladie, si nous nous souvenons que cette application de cantharide n'amène pas d'éosinophilie sanguine ; si nous remarquons que la réapparition des acidophiles dans le sang à

la défervescence est, en général, moins intense et moins abondante que dans la plupart des autres processus infectieux, nous sommes obligés de constater que les toxines produites par l'agent de l'érysipèle, si elle n'exercent pas une action chimiotaxique négative, ont du moins une influence fâcheuse sur l'appel de la cellule éosinophile hors de la moelle osseuse.

Scarlatine. — La scarlatine est peut-être la maladie dont l'anatomie sanguine a été la mieux et la plus étudiée : la grande variété des travaux parus sur cette question nous fait un devoir de ne pas les citer tous et, d'ailleurs, à quelques variantes près, ils sont tous concordants.

Kotschetkoff, en 1891, a trouvé une hyperleucocytose de 20 000 à 30 000 et 40 000, suivant la gravité de la maladie, leucocytose portant, en grande partie, sur les polynucléaires qui atteignent 85 à 90 pour 100. D'ailleurs, van den Berg, en 1896, et E. Jacquepée, en 1902, sont arrivés à des résultats identiques. Ces auteurs et tous ceux qui les ont suivis ou précédés ont constaté un fait qui ne concorde guère avec ce que nous avons signalé jusqu'ici : c'est que les cellules éosinophiles ne disparaissent jamais au début de la scarlatine. D'habitude l'acné des processus aigus correspond avec la disparition totale de ces leucocytes dans le sang : dans la diphtérie même, où, comme nous le verrons, ils seraient plus fréquents s'ils apparaissent deux ou trois jours après le début, ils restent cependant absents jusque-là.

Dans la scarlatine, au contraire, quelle que soit la leucocytose (légère ou intense), on trouve toujours 1 ou 2 éosinophiles pour 100 pendant les premiers jours. Dès le

quatrième ou le cinquième jour, leur taux s'élève brusquement pour atteindre parfois 13 pour 100, 15 pour 100 même, dans un cas de Kotschetkow, cette élévation se maintenant telle pendant la deuxième et la troisième semaines, puis leur nombre baisse alors progressivement pendant trois ou quatre semaines, tout en restant toujours au-dessus de la normale. Enfin, à la terminaison de la maladie, la courbe se relève sensiblement et rapidement, à tel point que la desquamation amène parfois une éosinophilie de 15 pour 100.

Cette éosinophilie, d'après Jacquepée, se maintient pendant fort longtemps et on peut la rencontrer trois mois après le début des accidents et souvent, c'est seulement au sixième mois que les éosinophiles atteignent leur taux normal.

Notons sans y insister davantage, que les complications modifient souvent et dans des proportions très notables, cette formule leucocytaire ; c'est ainsi que Jacquepée a pu voir dans un cas, un adéno-phlegmon du cou, une néphrite aiguë provoquer de la polynucléose exclusive, et dans un autre, des oreillons survenus au trentième jour ont donné de la mononucléose.

Disons que tout le monde n'accepte pas les conclusions que nous venons de donner ; Courmont, entre autres, fait des réserves sur l'éosinophilie, qui ne serait pas un fait absolument démontré.

Toutefois, il est permis d'avancer que la scarlatine se caractérise par la présence d'éosinophiles dans le sang, en plus ou moins grand nombre et à toutes les périodes de la maladie. C'est donc une formule exceptionnelle et in-

téressante, se rapprochant des autres formules des maladies aiguës, en ce sens que, pendant les trois semaines d'état, les éosinophiles diminuent pour se relever pendant la convalescence, et, d'un autre côté, en diffèrent justement par leur présence pendant tout le cours de la maladie et par l'éosinophilie beaucoup plus importante de la convalescence.

Il faut donc admettre que la toxine supposée de l'agent scarlatineux doit exercer une action toute particulière et intensive sur la moelle osseuse et, en particulier, sur un élément déterminé de cet organe. Nous n'en voulons pour preuve que la présence, dans la scarlatine, d'une notable proportion de formes anormales, le plus souvent intermédiaires entre les mononucléaires et les polynucléaires à granulations neutrophiles. Dans un cas de Jacquepée, par exemple, ces formes anormales atteignaient le chiffre énorme de 34 pour 100.

Diphtérie. — Gilbert a montré, en 1887, que cet état infectieux se caractérise par une leucocytose de 10 000 à 15 000, se maintenant pendant toute la durée de la maladie. Cette leucocytose porte seulement sur les polynucléaires avec diminution des autres formes. C'est seulement la terminaison de l'intoxication qui est marquée par une éosinophilie sanguine comparable à celle de la pneumonie.

Il y a pourtant ici une différence à établir, et nous citerons à ce sujet les conclusions de G. Pitkianen, de Saint-Pétersbourg, qui, dans sa Thèse inaugurale, a fait une très belle étude de la morphologie du sang dans la diphtérie. 1° Dans les premiers jours de la maladie, on ne trouve presque pas ou pas de cellules éosinophiles, mais

on constate toujours leur présence les jours suivants ; 2° dans les formes graves, les éosinophiles ne reparaissent pas les jours suivants ; 3° la présence d'éosinophiles ou l'augmentation de leur nombre constituent chez les diphtériques un signe de bon augure, leur absence pendant plus de trois ou quatre jours est d'un pronostic funeste.

Il y a là un rapprochement à faire avec la formule de la scarlatine (où les éosinophiles ne disparaissent jamais) avec cette différence que, dans celle-ci, la réaction est infiniment plus intense que dans celle-là.

Remarquons enfin, avec Pitkianen, que, dans la scarlatine combinée à la diphtérie, on a toujours rencontré des éosinophiles dans le sang.

Rougeole. — Ici les opinions sont les plus diverses et les plus partagées. Pour Rille, Rieder, Courmont, Montagard et Péhu, la rougeole produit de la leucocytose, seulement constatable au début de la maladie ; Pée croit celle-ci très rare, et Turck et Felsenthal admettent, au contraire, une hypoleucocytose marquée.

Renaud (de Lausanne) consacre sa thèse inaugurale (1900) à ce sujet et constate finalement une hypoleucocytose marquée à la période d'état, hypoleucocytose précédée d'une phase d'hyperleucocytose prééruptive.

Quant à la formule hémo-leucocytaire elle-même, elle est encore moins bien fixée : pour les uns c'est de la polynucléose, pour d'autres, de la mononucléose ou de la lymphocytose.

On peut dire toutefois, avec Hayem, qu'en général la rougeole retentit peu sur les organes de l'hématopoièse et partant modifie peu la constitution sanguine. Cependant

tout le monde est à peu près d'accord pour reconnaître que les éosinophiles absents ou presque, pendant la phase aiguë, remontent à la normale et souvent bien au dessus à la période terminale pendant la convalescence. Nous disons : absents ou presque : le plus souvent, en effet, les éosinophiles ne disparaissent pas complètement, ils sont simplement très diminués (1 pour 100).

On voit donc quelle différence il y a entre la formule si vague et si peu précise de la rougeole, et celle si nette, si franche, si caractéristique de la scarlatine. S'il est vrai que l'on constate au début de l'hyperleucocytose, dans les deux affections, la présence de cellules éosinophiles dans l'une, son absence dans l'autre (Courmont, Montagard et Péhu, 1901), permettront de distinguer facilement, même au début, ces deux affections souvent difficilement diagnosticables.

Variole. — Brouardel, le premier (1870), semble avoir signalé que la variole s'accompagnait de leucocytose. Après lui (1875), Golgi arrive aux mêmes constatations et, deux ans plus tard, Verstrœten confirme ces résultats. Après ces auteurs, les travaux abondent sur la question ; ce sont, pour ne citer que les principaux, ceux de Halla en 1883, de Pée en 1890, de Pick en 1893, enfin, plus récemment, ceux de E. Weil (1900-1901), de Courmont et Montagard (1900).

Nous ne voulons pas entrer dans l'exposé des détails de toutes ces recherches : qu'il nous suffise de savoir que la leucocytose de la variole n'est plus une polynucléose, mais une mononucléose (60 pour 100) portant surtout sur les gros mononucléaires et non pas lymphocytes : les

polynucléaires, au contraire, subissent une diminution sensible, s'exerçant soit sur les neutrophiles (40 pour 100), soit sur les éosinophiles (1 à 2 pour 100 et même 0). Ceux-ci, pourtant, ne disparaissent pas en général complètement, à la période d'état. Ils diminuent seulement, puis remontent au moment de la convalescence, sans toutefois dépasser la normale ; on peut dire qu'il n'existe pas à ce moment d'éosinophilie comparable à celle qui se produit dans la scarlatine ou le rhumatisme articulaire aigu.

Un fait constant et bien établi par Weil, c'est l'apparition d'éosinophiles mononucléaires (myélocytes éosinophiles d'Erlich), souvent en quantité notable. D'ailleurs, la moelle osseuse ne livre pas dans le courant sanguin seulement des myélocytes éosinophiles, mais encore d'autres éléments anormaux, tels que mononucléaires basophiles, des plasmazellen, des cellules dites d' « irritation » de Türk.

Cette réaction hématopoiétique est donc très intense et, comme la pneumonie, la variole imprime son cachet hématique à la maladie qui viendrait la compliquer, telles qu'otite, broncho-pneumonie. Quelquefois pourtant ces affections réagissent dans une certaine mesure, et souvent les éosinophiles polynucléaires disparaissent complètement du sang.

Dans les pustules, Weil a retrouvé cette même formule avec présence de mononucléaires en abondance, de myélocytes éosinophiles, de polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles restant très rares.

Nous ne saurions terminer ces quelques mots sur la variole, sans insister sur ce qu'elle a de caractéristique et

d'important pour le diagnostic. Dès l'apparition du rash, la réaction sanguine s'accuse telle que nous venons de le voir, et il est facile de déduire tout le parti que l'on peut tirer dans la différenciation de rash simulant la rougeole ou la scarlatine, voir l'érythème polymorphe et la syphilis varioliforme.

Et maintenant si, faisant schématiquement la synthèse des modifications du sang propres aux trois principales fièvres éruptives, rougeole, scarlatine, variole, nous essayons de les différencier, nous voyons que :

1° La réaction hématopoiétique propre à la rougeole est peu intense, qu'elle est plus profonde dans la scarlatine, et qu'enfin elle atteint son maximum dans la variole. Il y a dans cette dernière un bouleversement complet de la formule et l'apparition dans le sang, en quantité anormale, d'éléments qui sont les hôtes habituels de la moelle osseuse est telle qu'on a pu comparer les réactions de la variole à celles que produit la leucémie.

2° La rougeole et la scarlatine agissent (celle-ci d'une façon plus accentuée) sur l'élément adulte de la moelle, sur le polynucléaire : la variole, au contraire, porte surtout sur l'élément jeune, sur l'élément souche, le myélocyte.

3° Au point de vue plus particulier de l'éosinophile, ces trois infections agissent d'une façon à peu près identique : mais il semble que le virus scarlatineux ait une action plus énergique sur cette cellule, puisque celle-ci ne disparaît à aucun moment de l'évolution morbide et qu'elle se rencontre à la convalescence en proportion bien plus considérable que dans les deux autres.

Notons, enfin, qu'en clinique, le pronostic de ces trois

affections est essentiellement différent et que, par gravité décroissante, elles se succèdent dans l'ordre suivant : rougeole, scarlatine, variole. Nous voyons donc que l'étude des modifications sanguines confirme pleinement ces résultats et que l'agent pathogène présumé de ces trois fièvres éruptives doit être absolument distinct quant à sa nature, puisqu'il est si dissemblable par son mode d'action, et l'intensité même de celle-ci sur l'appareil leucocytaire (1).

Vaccine. — A l'encontre de toutes les autres infections expérimentales, celle-ci se caractérise par de la mononucléose, signalée pour la première fois par Weil et, plus tard, par Enriquez et Sicard. Dominici, dans la vaccine expérimentale chez le lapin, a trouvé que cette mononucléose n'est pas primitive, mais qu'elle est précédée par un stade polynucléaire pendant cinq à six jours.

Fait curieux à signaler, cette leucocytose s'accompagne quelquefois d'une proportion exagérée d'éosinophiles. Peter aurait même trouvé les chiffres de 20 à 21 pour 100.

Varicelle. — Suivant Nobécourt et Merklen (1901), la formule de celle-ci est peu fixe : il y a tantôt leucocytose légère et tantôt hypoleucocytose.

---

(1) M. Levaditi range sous la dénomination d'*éosinophilie réactionnelle* l'augmentation acidophile qui caractérise le lysis des maladies infectieuses. Ce terme est, à notre avis, absolument impropre, car il n'est pas assez explicite, l'éosinophile étant toujours l'indice d'une réaction particulière de la moelle osseuse, qu'elle apparaisse à la fin des processus infectieux, au lieu qu'elle se *produise* dans les affecttons cutanées et parasitaires, dans les intoxications, ou encore qu'elle se montre dans les crachats, les exsudats ou les tissus de l'économie.

Quoi qu'il en soit, les oxyphiles sont toujours constamment diminués pendant le cours de la maladie, pour reprendre leur taux normal pendant la convalescence.

Fièvre typhoïde. — Niée par Hayem et par Rieder, affirmée par van Limbeck, la leucocytose, dans cette affection, est, de fait, fort variable. Il résulte des travaux de Stiénon, de Courmont et Barbaroux, et de ceux, plus récents, de Widenmann (1901) qu'il faut considérer plusieurs stades :

1° Un stade d'hyperleucocytose légère avec augmentation relative et absolue du nombre des leucocytes polynucléaires ; à cette période, il y a diminution des lymphocytes et absence complète des éosinophiles.

2° Un stade d'hypoleucocytose et d'hypopolynucléose pendant lequel on peut rencontrer quelques rares éosinophiles ; le plus souvent, cependant, ceux-ci sont absents. A ce stade de leucopénie, les polynucléaires s'abaissent jusqu'à 35 pour 100 (Courmont et Barbaroux) tandis que les mononucléaires semblent légèrement augmentés (35 à 40 pour 100) ce qui donnerait donc de la mononucléose. Mais, en réalité, la leucopénie porte sur les polynucléaires, tandis que les mononucléaires ne varient pas.

Pour Piechi et Pieraccini, l'absence ou la présence des acidophiles permettrait de prévoir quel sera le pronostic dothiénentérie. En effet, dans les formes graves, ces auteurs ont trouvé que les cellules oxyphiles étaient toujours absentes, tandis que, dans les cas bénins, elles ne disparaissaient jamais complètement.

3° Enfin, dans un troisième stade, l'équilibre des

globules blancs tend à se faire, et insensiblement tout revient à la normale : alors les éosinophiles reparaissent d'une façon constante, augmentent rapidement et, pendant la convalescence, atteignent leur taux habituel, le dépassant souvent pour représenter 8 à 9 pour 100.

Une fois de plus, leur réapparition et leur abondance donnent donc une indication favorable.

Malheureusement, comme le dit Achard, « il ne peut y avoir dans le résultat de l'examen du sang que des probabilités, mais aucune certitude. Certaines grippes adynamiques, précisément celles dont le diagnostic est plus difficile, certaines septicémies, le typhus exanthématique, certaines pneumonies adynamiques ne se différencient aucunement de la dothiénentérie par la réaction leucocytaire. »

Paludisme. — La formule du paludisme donnée pour la première fois d'une façon complète par Vincent dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1897, a fait, depuis, l'objet de nombreuses recherches, entre autres celles de Billet (1900-1901), de Stephen et Christophers (1901), enfin celles tout récentes de Rogers (5 avril 1902).

Ce qui caractérise la formule de la malaria, c'est d'abord l'hypoleucocytose, précédée au début de l'accès et pendant la période de frisson d'une hyperleucocytose légère bientôt suivie de leucopénie. A ce second stade, il y a une inversion complète de la formule, c'est-à-dire prédominance des mononucléaires (60 à 65 pour 100) sur les polynucléaires (35 à 40 pour 100). Cette augmentation porte principalement sur les lymphocytes.

Même au stade de leucocytose, les éosinophiles ne dis-

paraissent pas complètement : puis, quand celle-ci tend à disparaître, ils augmentent de nombre ; enfin, plus tard, (les lymphocytes persistant toujours) les éosinophiles descendent jusqu'à la normale.

Delego avait fait cette constatation en 1890 et, pour lui, la malaria s'accompagnerait toujours d'augmentation plus ou moins grande des éosinophiles.

Méningite. — Dans la méningite, Bettmann a trouvé que les éosinophiles apparaissent ou augmentent de nombre chaque fois que la fièvre diminue ; mais il n'y a jamais de véritable éosinophilie.

Oreillons. — Leucocytose moyenne (12 000) avec hypopolynucléose et hypermononucléose (lymphocytes = 9 pour 100 ; mononucléaires = 46, 47, 53 pour 100), telle est, pour Jacquepée, la formule des oreillons. Dans celle-ci, les éosinophiles subissent une diminution, mais la plupart du temps ne disparaissent pas.

Si l'affection se complique d'orchite, la leucocytose augmente de 18 000 à 20 000 et porte sur les polynucléaires (80 à 90 pour 100). A cette nouvelle formule correspond un abaissement plus grand des éosinophiles. Ceux-ci disparaissent souvent ; en tout cas leur nombre ne dépasse jamais 1 pour 100, tandis que, dans la formule précédente, on trouvait fréquemment le chiffre de 3 et même de 4 pour 100.

Enfin la convalescence s'annonce par le retour normal à la santé ; mais il n'y a jamais éosinophilie marquée.

Goutte. — La goutte aiguë, arthritique d'après Labbé, se caractérise par une hyperpolynucléose pendant l'accès

avec disparation des éosinophiles, puis par une mononucléose avec réapparition des acidophiles sans éosinophilie (3 pour 100).

* * *

II. — Étude de l'éosinophile dans les processus chroniques.

Syphilis. — Biegansky (1892), Neumann et Kanried (1893), signalent l'hyperleucocytose avec 40 ou 50 pour 100 de mononucléaires, Jawein (1896), au contraire, croit à l'augmentation des polynucléaires et Leizius (1889) prétend que la syphilis ne modifie pas l'équilibre leucocytaire.

A vrai dire, il faut, suivant le mot d'Achard, se garder de généraliser et faire des distinctions. C'est ce qu'ont essayé tout dernièrement Sabrazès et Mathis. A la période primaire, ils ont trouvé une leucocytose (13 000) avec lymphocytose marquée. Les éosinophiles sont toujours présents, mais quelquefois diminués (1 et même 2 pour 100).

A la période secondaire, on peut trouver de la polynucléose (74 pour 100) avec éosinophiles normaux (2 pour 100) : quelquefois il y a abaissement et disparition de ceux-ci. Plus souvent, il existe de la mononucléose (Lœper, Monod) avec éosinophiles en quantité ordinaire. Quelquefois, enfin, il y a une véritable éosinophilie (8 pour 100, Zeleneff; 7 pour 100, Drobing; 6, 8 et 9 pour 100, Radaeli).

Dans la syphilis tertiaire, le pourcentage est normal.

La syphilis héréditaire précoce, d'après les auteurs

bordelais. donnerait une polynucléose légère, mais sans éosinophilie (2 à 4 pour 100).

Disons enfin que, bien avant ces auteurs français, Rille, déjà en 1893, avait fait ces distinctions. Pour lui, au début de la syphilis, il n'existe pas de modification ; plus tard, il y a lymphocytose et éosinophilie, celle-ci d'autant plus abondante que les efflorescences de la peau étaient plus étendues. Ce dernier fait est fortement discuté par Radaeli.

En un mot, on peut dire que la syphilis se caractérise surtout par son action sur l'élément lymphoïde : le plus souvent, les éosinophiles présentent leur taux habituel ; quelquefois, il y aurait une véritable éosinophilie à la période secondaire seulement.

Mais, pour Besançon et Labbé (1902), la formule hémoleucocytaire de la syphilis n'est pas constante ; c'est la polynucléose, la mononucléose, l'éosinophilie, et, pour ceux-ci, il faut attacher une importance à l'apparition de formes cellulaires anormales, mononucléaires à granulations neutrophiles (1 pour 100. 2 pour 100), hématies nucléées, mastzellen (2 pour 100), etc.

Tuberculose. — Plusieurs fois, dans les services hospitaliers, il nous a été donné d'examiner le sang de nos tuberculeux et, presque toujours, nous avons noté de la polynucléose. Nous étions, d'ailleurs, d'accord en cela avec Stiénon, avec Pavillard et avec Erlich lui-même (*Zeitschrift für Klin. med.*, Bd. I, Heft, 3).

Mais, comme le dit Achard très justement : « Cette réaction banale n'est pas la réaction de la tuberculose ; c'est plutôt celle d'une foule de microbes d'infection

secondaire qui pullulent dans les tuberculoses ouvertes, cavernes ou cavernules. Pour étudier la formule de l'infection tuberculeuse, il faut donc examiner des infections jeunes, des tuberculoses fermées. »

Or, il résulte de l'examen de ces cas que la formule n'est plus une polynucléose, mais une lymphocytose. D'ailleurs, la granulie expérimentale chez le chien et le lapin confirme ces résultats.

Dans cette formule, les éosinophiles diminuent, mais ne disparaissent jamais complètement, tandis que, la plupart du temps, quand la tuberculose s'ouvre, quand l'organisme devient la proie de tous les microbes associés, alors les éosinophiles disparaissent le plus souvent.

Appelbaum, qui vient de faire de sérieuses recherches à ce sujet, confirme, à quelque chose près, ces résultats. Voici quelles sont ses conclusions. Au premier stade de la tuberculose, il y a prédominance des polynucléaires sans que, cependant, leur chiffre excède la normale ; par contre, les éosinophiles sont toujours notablement augmentés (il est vrai de dire qu'ils étaient peu nombreux, relativement aux lymphocytes). Il n'y avait pas de formes de passage. Au second stade, il y a déjà beaucoup moins d'éosinophiles, on voit plus de formes de transition. Au troisième stade, la leucocytose est constituée par l'augmentation des polynucléaires neutrophiles (84 à 86 pour 100). En même temps, il y a augmentation des formes de transition, mais les éosinophiles sont absents ou très rares.

Répétons que l'injection de tuberculine produit souvent une éosinophilie assez notable, éosinophilie d'emblée pour certains auteurs et tardive pour d'autres.

Coqueluche. — La leucocytose a été signalée la première fois dans cette affection par Erlich (1894), et la seconde fois par Meunier (1898), qui constatèrent une moyenne quantitative de 28000 et une moyenne qualitative de 53 mononucléaires et lymphocytes, 6,4 intermédiaires. 39 polynucléaires et 0,8 éosinophiles (Meunier). Il y a donc mononucléose, avec diminution des éosinophiles.

C'est également l'avis de Pépin et de Besançon et Labbé (1902). Tout dernièrement, Carrière (de Lille) a repris cette étude et donne des conclusions tout à fait différentes de celles de ses devanciers.

Au début, la leucocytose est moyenne (10000 à 15000) avec polynucléaires 85 pour 100, éosinophiles 3 pour 100. A la période d'état, leucocytose de 16000 à 28000, avec polynucléaires 25 pour 100; éosinophiles 3 pour 100. Enfin, à la convalescence, la leucocytose diminue, mais persiste (10000 à 12000) avec polynucléaires 70 pour 100, éosinophiles 12 à 15 pour 100.

Sans vouloir entrer dans des discussions de détail, retenons simplement que la coqueluche est une affection dans laquelle les éosinophiles disparaissent ou restent stationnaires à la période d'état, pour reparaître, et souvent en grande abondance, pendant la convalescence.

Nous ferons une restriction pourtant, c'est que la coqueluche est une maladie de l'enfance, époque de la vie pendant laquelle la proportion des oxyphiles est singulièrement augmentée ; par conséquent, les chiffres de 12 à 15 pour 100 rencontrés par Carrière, représentent en somme une éosinophilie légère par rapport aux chiffres normaux de ces leucocytes chez l'enfant (7 pour 100).

Maladies nerveuses. — L'étude de l'éosinophile est très peu intéressante dans les maladies du système nerveux.

Dans notre cas de paralysie familiale périodique publié avec M. le Pr Oddo, nous avons trouvé une éosinophilie de 7 pour 100 ; il nous a été impossible de tirer une déduction pratique de ce fait.

Sabrazès et Mathis auraient trouvé dans la paralysie générale une légère augmentation des oxyphiles; mais cette augmentation peut dépendre de plusieurs facteurs, en tête desquels il faudrait peut-être ranger la syphilis.

Kroumbiller, dans sa thèse inaugurale en 1898, signale encore qu'à la fin de la crise hystérique, il y aurait de l'éosinophilie (7 pour 100), plus accentuée encore qu'après la crise d'épilepsie.

Pour Zappert, les affections nerveuses organiques ne modifient en rien la formule hémoleucocytaire ; au contraire, les névroses fonctionnelles, 15 fois sur 20, se terminent par une éosinophilie très accentuée.

Toutes ces constatations, du reste, ne présentent aucun caractère de constance, et, partant, n'ont pas grand intérêt.

Plus intéressant, au contraire, serait le diagnostic hématologique de la syringomyélie, avec une affection qui, pathogéniquement, semble n'avoir aucune relation, mais qui est souvent de la plus grande difficulté à diagnostiquer en clinique, nous voulons parler de la lèpre. En effet, dans la syringomyélie, Sicard et Guillain n'ont trouvé aucune modification de la formule leucocytaire, tandis qu'il n'en a plus été de même dans la lèpre.

La lèpre. — Gaucher et Bensaude ont fait à ce sujet

une très interessante communication à la *Société de Dermatologie,* en janvier 1896. Ayant examiné à plusieurs reprises le sang de lépreux, ils ont toujours constaté une éosinophilie considérable, en général supérieure à 8 pour 100. Dans un cas même, les acidophiles atteignaient le chiffre de 1600 par milimètre cube, ce qui donne au pourcentage le chiffre de 28 pour 100. Comme le fait remarquer Soumaire, dans sa thèse (1901), la proportion, dans ce cas, est au moins aussi forte que dans la dermatite de Dühring.

Depuis cette époque, les mêmes constatations ont été faites plusieurs fois et par plusieurs auteurs. C'est ainsi que, pour Bettmann et Neusser, les proportions varieraient dans les chiffres de 7 à 8 pour 100 ; Darrier arrive aux mêmes conclusions, il cite même la plus forte moyenne qui ait été rencontrée dans cette affection. Enfin, Jolly chez un malade du service de Hallopeau, a pu trouver 23 pour 100 ; c'est ce même jeune homme qui lui a servi à étudier les mouvements amiboïdes des éosinophiles.

Ajoutons, pour être sincère, que Janselme n'a pas aperçu un seul éosinophile dans un cas de lèpre. Toutefois cette constatation exceptionnelle n'enlève aucune valeur aux faits précis énoncés plus haut, et cette oxyphilie nous paraît intéressante pour deux raisons : d'abord, affection essentiellement cutanée, la lèpre se signe pour ainsi dire d'une façon indiscutable par sa seule formule leucocytaire ; ensuite, il y a là un élément de diagnostic très précieux dans les cas souvent délicats où l'on peut confondre cette affection avec la syringomyélie.

Asthme. — Gollash en 1889 et Turk en 1890 avaient

démontré que les crachats des asthmatiques se caractérisaient par la présence en très grand nombre (20 pour 100) de cellules éosinophiles ; mais c'est Müller qui poussa la curiosité scientifique à constater le premier s'il en était de même dans le sang. Après lui, Galintchewski fit des recherches très intéressantes dont voici le résultat :

La proportion des acidophiles n'a jamais dépassé le chiffre de 3 pour 100 ; au contraire, au moment des crises d'asthme, le taux monte immédiatement à des chiffres élevés 10,81 et 22,4 ; chez un même malade, dans deux crises successives, il a été trouvé 9,25 et 16,7 pour 100, chiffres qui ont varié de 7 dans des conditions pourtant identiques d'observation. Galintchewski pense que, dans l'asthme, les cellules éosinophiles seraient souvent beaucoup plus abondantes que dans la leucémie, où la moyenne, d'après lui, ne dépasse pas 6 à 8 pour 100. Il conclut en formulant une théorie de l'asthme, théorie qui fait d'une altération sanguine la cause primitive de cette maladie.

Les résultats de cet auteur sont basés sur des observations trop peu explicites pour qu'on puisse assurer leur exactitude et qui, d'ailleurs, n'ont pas été contrôlées par la plupart de ceux qui se sont occupés de l'hématologie dans l'asthme.

C'est ainsi que Leyden fait de sérieuses réserves sur des conclusions qui, à son avis, sont soumises à des variations personnelles et, partant, sont très inconstantes. Canon trouve à peine le chiffre de 2,1 pour 100 dans le sang des asthmatiques, au moment de la crise.

Du reste, l'éosinophilie a été tour à tour signalée,

puis niée. Zappert donne les chiffres de 12,3 et 6 pour 100 ; Noorden, 10 et 12 pour 100. Bettmann pense que cette oxyphilie est polynucléaire, Weiss prétend qu'elle est due le plus souvent à des myélocytes ; en sorte qu'à l'heure actuelle, on incline à penser que si réellement elle peut exister quelquefois, elle est en somme peu fixe ; il n'est permis de dresser aucune règle à cet égard.

Chlorose. — L'état du sang dans la chlorose a été très bien étudié par Zappert, Rieder, Canon, Müller, Bettmann, Erlich, Hayem et bien d'autres encore ; il résulte de tous ces travaux que l'éosinophilie est rare dans cette affection. D'ailleurs, si elle est appréciable dans certains cas (5 pour 100 Zappert), elle est le plus souvent inconstante, puisque certains auteurs la signalent ; d'autres trouvent un chiffre d'oxyphiles normal, quelques-uns une diminution. Quant à Gilbert et Weil, ils ont rencontré tantôt l'augmentation de ces cellules et tantôt leur diminution. En 1899, en effet, à la *Société de Biologie,* ils communiquent le résultat de 4 cas observés, où, en général, les éosinophiles étaient en proportion normale ; dans un cas sur 9 455 leucocytes, ils atteignaient 0,65 pour 100, et, dans un autre cas, la numération totale indiquait 9 615 et leur taux était de 3,58 pour 100.

Une remarque plus intéressante, sur laquelle les auteurs parisiens ont attiré l'attention, c'est la déformation que présentaient ces éosinophiles. Ceux-ci, comme l'a vu Jolly dans la leucémie, avaient un noyau contourné comme celui des polynucléaires ; ce noyau quelquefois était encore plus découpé et irrégulier ; sa coloration ne se faisait plus uniformément.

D'autre part, les granulations protoplasmiques, au lieu de remplir de leurs gros grains réguliers tout le disque cellulaire, s'accumulaient dans un point, pour être clair-semées dans d'autres ; enfin elles étaient de volume et de teintes dissemblables. Les éosinophiles vus par Gilbert et Weil étaient volumineux : mais il n'en existait pas de petits ou de mononucléés.

Ces constatations sont curieuses, mais ne sait-on pas que la chlorose s'accompagne souvent de modifications leucocytaires très grandes portant sur tous les éléments blancs ? Hayem pense qu'elles sont peut-être la conséquence de changements dans l'évolution et dans la mutation des cellules normales. Il y a lieu de considérer, du reste, que la moelle osseuse est fortement touchée dans cette affection, puisqu'on peut voir dans le sang des érythrocytes comme l'a constaté Hammerschlag.

Néoplasmes. — L'hyperleucocytose du cancer est un fait acquis, depuis fort longtemps : les travaux de Hayem et la thèse d'Alexander en font foi. Cette leucocytose moyenne porte surtout sur les polynucléaires qui, d'après Strauss et Rohnstein, atteindraient jusqu'à 84 pour 100.

Ces auteurs signalent quelquefois une légère éosinophilie (4 pour 100) et ils ajoutent que la formule hémoleucocytaire est indépendante du siège et de la période d'évolution du cancer.

Tel n'est pas, cependant, l'avis de Tuffier et Milian qui prétendent que cette polynucléose doit être attribuée surtout aux infections secondaires, car, au début, il y aurait surtout mononucléose.

Comment se comportent les éosinophiles dans les néo-

plasmes ? Cette question a été résolue différemment ; mais on peut dire que ces leucocytes ne font jamais complètement défaut. Nous avons vu que Strauss et Rohnstein prétendent avoir trouvé quelquefois une légère éosinophilie ; d'autres auteurs ont fait la même remarque, et nous-même, chez un malade du service de M. le Pr Oddo (août 1901) atteint de généralisation cancéreuse, avons compté 8 oxyphiles pour 100.

Enfin Donati, à propos de la note de Tuffier et Milian, a repris cette étude dans le *Giorn. dell. acad. de med. di Turino*, en juin 1901. Ses examens multiples ont porté sur 31 sujets, dont 5 épithéliomateux, 22 carcinomateux et 4 sarcomateux.

Or, dans l'épithélioma de la peau, les cellules éosinophiles, d'après cet auteur, deviennent souvent assez abondantes, 3, 4, 6 pour 100.

Dans le carcinome du sein, il y a toujours hyperleucocytose, mais avec diminution des polynucléaires et augmentation constante des éosinophiles.

De même, le carcinome de l'œsophage lui a montré de la mononucléose avec abaissement du chiffre des polynucléaires et augmentation des oxyphiles.

Dans un sarcome du bras, Reinbach a trouvé 7 à 8 éosinophiles pour 100.

Dans le lymphome malin, Soldmann et Kanter en ont rencontré également en quantité assez considérable.

L'adénolipotamose est, en général, marquée par une légère polynucléose (Demon et Sabrazès) ; pourtant, dans un cas d'adénolipotamose tuberculeuse, Labbé et Ferrand ont trouvé à peine 5 pour 100.

Il résulte donc des recherches de Donati et de presque tous les travaux sur la question que les tumeurs malignes coïncident, la plupart du temps, avec une augmentation souvent sensible des cellules éosinophiles dans le sang.

Ce qui prouverait bien que la polynucléose n'est pas le fait de la réaction néoplasique, mais bien celui des infections secondaires, c'est que, même lorsque cette polynucléose est très accentuée (80, 90 pour 100), les éosinophiles ne disparaissent jamais ; quelquefois même ils sont augmentés.

*
* *

III. Étude de l'éosinophile dans la leucémie.

Il nous est impossible, et d'ailleurs nous sortirions du cadre que nous nous sommes tracé, de formuler l'expression hématique complète de la leucémie, cette affection caractérisée par un accroissement si considérable des globules blancs normaux ou anormaux et par une hypoglobulie, une aglobulie, même progressive, avec présence d'hématies nucléées. Si cette définition, basée tout entière sur la morphologie sanguine, n'est pas assez explicite, puisqu'elle ne dit rien d'un élément nouveau qui prend une importance de plus en plus grande — l'infection — elle nous paraît, toutefois, suffisamment claire pour le point de vue particulier auquel nous allons nous placer.

Il nous semble bon, en effet, avant d'entreprendre l'étude de l'éosinophile dans cette affection, de donner quelques détails préliminaires sur l'état général du sang

leucocythémique. Non seulement nous devrons rencontrer ici toutes les formes leucocytaires normales en nombre plus ou moins exagéré, non seulement ces diverses variétés nous apparaîtront avec des particularités que nous ne sommes pas habitués à observer; mais encore toutes les espèces anormales des organes hématopoiétiques abandonneront leur milieu habituel pour envahir le torrent circulatoire et concourir au tableau si particulier de la leucémie. C'est un bouleversement complet du tissu sanguin ; il semble, pous employer une métaphore un peu hardie mais expressive, qu'il circule dans l'organisme un agent d'anarchie qui « chambarde », pour ainsi dire, le système hématopoiétique et le force à déverser dans la circulation une plus grande quantité d'éléments normaux ainsi que des éléments déformés, agrandis, rapetissés, et des éléments atypiques qui ne demandaient qu'à demeurer dans leur centre génétique.

Virchow, le premier, avait distingué une leucémie ganglionnaire, caractérisée par la multiplication des petits globules blancs, et une leucémie splénique, par multiplication des globules blancs volumineux ; mais Erlich, par sa méthode analytique, a démontré que les formes cliniques précitées n'étaient pas superposables aux formes hématologiques. Ses moyens d'investigation plus perfectionnés lui ont permis une étude très complète et plus exacte des diverses variétés leucocytaires, et voici quelle est sa classification de la leucémie : 1° leucémie lymphatique, caractérisée par la production du tissu lymphoïde ; 2° leucémie myélogène, par prolifération du tissu myéloïde. Il est donc bien évident que la première catégorie, s'accom-

pagnant d'une prédominance manifeste des cellules lymphathiques, n'aura rien d'intéressant pour les leucocytes granuleux : comme dans la plupart des états pathologiques, l'acidophile sera facilement constatable, pourra même subir (bien rarement, il est vrai) une augmentation, mais celle-ci ne sera jamais considérable, et, le plus souvent, il y aura diminution des éléments à grosses granulations ; en tous cas, ce sera le polynucléaire ordinaire, adulte, du sang circulant.

Il ne faudrait cependant pas exagérer cette donnée, car, dans les organes lymphoïdes, n'existe-t-il pas des vestiges myéloïdes, ne se fait-il pas là, sous certaines influences et dans certains processus, un réveil des fonctions qui, dans la physiologie normale, devraient se passer dans la moelle osseuse ? C'est, en effet, une découverte fort importante de Dominici d'avoir montré que la différenciation hématopoiétique n'était pas à ce point complète qu'il ne puisse, à certains moments, y avoir reviviscence lymphoïde dans la moelle osseuse, ou, inversement, prolifération myéloïde dans un organe lymphatique. Par conséquent, même dans cette leucémie, l'étude des oxyphiles doit avoir son importance. Dans la seconde catégorie, la moelle osseuse, fortement compromise, déverse dans le torrent circulatoire tout ce qu'elle peut : on dirait, tant le processus est intense, qu'il se fait un abouchement à plein canal, s'il est permis de s'exprimer ainsi, entre la moelle des os et les vaisseaux, et que les sécrétions leucocytaires de celle-là sont immédiatement diffusées dans ceux-ci. Ainsi donc, outre l'augmentation, toujours considérable, de chaque forme cellulaire normale, on consta

tera dans cette leucémie la présence d'éléments louches qui ne devraient pas s'y trouver : et, comme la perturbation porte sur chaque espèce, le type leucémie myélogène présente, en définitive, un caractère de variété très accentué, résultat de la combinaison d'anomalies très diverses qui sont : polynucléaires avec mononucléaires granuleux (ceux-ci n'étant, pour employer l'expression de Dominici, qu'un chaînon intermédiaire d'une chaîne dont la petite cellule mononucléée forme le premier anneau et dont le polynucléaire constitue le dernier) : puis participation à l'augmentation, à la fois, des neutrophiles, des éosinophiles et des mastzellen ; apparition de formes atypiques (cellules en kariokynèse, formes naines et géantes)soit de polynucléaires et de mononucléaires neutrophiles ou acidophiles : enfin, présence constante d'érythrocytes. D'ailleurs, comme le dit très bien Gilbert, après Erlich et Lazarus : « il existe, d'un cas à l'autre, des différences très tranchées : tantôt le sang présentera un type mononucléaire neutrophile à grosses granulations, tantôt l'augmentation des cellules éosinophiles sera particulièrement remarquable, tantôt les globules rouges à noyau seront extrêmement nombreux, tantôt il y aura une véritable inondation de mastzellen ». Grâce à ce jeu de combinaisons, chaque cas peut posséder son propre cachet ; mais, bien souvent, le processus est d'une complexité telle qu'il n'existe plus alors aucun cachet particulier.

On comprend aisément que c'est dans cette variété leucémique que l'étude de l'éosinophile prend un réel intérêt.

Au point de vue purement morphologique, on peut

dire d'abord que si, dans le sang normal, les acidophiles répondent à un type absolument fixe, ceux du sang leucémique sont plus dissemblables. Ces différences d'aspect peuvent porter à la fois sur le protoplasma et sur le noyau de la cellule ; à côté du spécimen ordinaire que nous sommes habitués à considérer, on rencontre toutes les dimensions, depuis le globule nain de 5 à 6 μ, jusqu'au leucocyte géant de 20, 30 μ et au-dessus. Il semble qu'aucune règle ne préside à leur formation, tant le constraste est accentué ; mais les variations portent moins sur la configuration extérieure de l'oxyphile que sur ses caractères intrinsèques. Le noyau, par exemple, au lieu de présenter deux lobes réunis par un filament chromatique, n'en présente souvent qu'un seul, arrondi comme celui des mononucléaires neutrophiles et souvent plus gros que celui de ces derniers ; la présence, dans le milieu sanguin, de ces oxyphiles à deux noyaux et à noyau unique avait fait croire à certains auteurs et, en particulier, à Schultze, qu'il existait dans le sang des formes de passage et que l'éosinophile se reproduisait directement dans celui-ci. La genèse des leucocytes granuleux, telle que nous l'avons exposée, enlève à cette constatation la plus grande partie de sa valeur, toute sa valeur même, puisque l'acidophile à un seul noyau n'est en somme que l'élément — souche de la moelle osseuse passé dans la circulation.

Quant aux granules eux-mêmes, si leurs caractères différentiels sont, le plus souvent, peu accusés, quelquefois ils sont moins abondants, d'autres fois, et plus fréquemment, ils sont augmentés ; enfin, très souvent ils sont essaimés autour de leur noyau. Cette sorte d'éclatement de

l'éosinophile est surtout fréquent dans la leucémie. Dans le cas qu'il nous a été donné d'observer il y a un an environ (1), nous avons noté à cet effet certains détails sur lesquels, croyons-nous, on a peu insisté. Cet essaimage, très accentué, présentait des degrés bien marqués ; il était permis de suivre, pour ainsi dire pas à pas, l'évolution de cette sortie granuleuse : dans un premier stade, les corps réfringents étaient diffusés, mais encore compacts autour du noyau ; dans un second stade, ils en étaient fort éloignés ; d'autres fois on les apercevait à des distances de plus de 100 à 200 μ ; parfois même, on ne voyait plus que des granulations éparses çà et là, et il fallait une grande attention pour distinguer les noyaux. Ces faits nous ont frappé, car ces étapes successives, nettement tranchées, ne devraient-elles pas faire considérer les granulations acidophiles libres que nous apercevions isolées en plus ou moins grand nombre, au milieu des hématies, comme le terme ultime de ces pérégrinations oxyphiles au dehors du protoplasma cellulaire ?

Bien entendu, nous ne saurions être trop affirmatif à cet égard, faute de preuves plus précises. Mais nous ne pensons pas qu'il faille considérer cet état particulier comme la fin naturelle du leucocyte éosinophile, malgré l'existence des formes décrites tout dernièrement par Mesincescu (de Bucharest). Cet auteur, sous le titre de « formes régressives » des leucocytes du sang, a signalé à la *Société de Biologie*, en 1902, un état particulier des globules

(1) Note à la Société de biologie. De l'essaimage des granulations éosinophiles (séance du 18 novembre 1902).

blancs polynucléés granuleux, déjà entrevu par Leredde, Gilbert et Weil, qu'il définit ainsi : « Ces types régressifs sont tous caractérisés par une dégénérescence œdémateuse du noyau et par l'éclatement de la cellule semant ses granulations chromatophiles. C'est ainsi que, dès les premières phases, le noyau devient plus volumineux, le réseau chromatique plus évident et plus ténu sur certains points. A ce moment, le corps cellulaire a déjà perdu ses contours précis. Il n'est plus représenté que par les granulations chromatiques serrées autour du noyau et gardant encore la forme primitive du leucocyte. Peu à peu, le noyau devient volumineux, plus pâle, aux contours irréguliers et moins nets. Le réseau chromatique étale des prolongements sans limite précise, à peine teintés par les colorants nucléaires. Les granulations se répandent à quelque distance du noyau, formant un piqueté généralement très évident. » Pour lui, ces formes régressives représentent le dernier terme de développement des leucocytes, qui « subissent certains troubles régressifs aboutissant à leur complète destruction ».

Nous n'avons pris connaissance du travail de Mesincescu que ces jours-ci, c'est-à-dire bien après avoir fait nos constatations, puisque l'examen de notre cas de leucémie date de 1901, et nous sommes heureux d'avoir fait les mêmes remarques, à peu près identiques, quant à la morphologie ; mais les modifications sur lesquelles nous avons insisté sont différentes de celles signalées par l'auteur roumain. Notre interprétation diffère de la sienne parce qu'elle va plus loin : à vrai dire, celui-ci a trouvé ces phases régressives chez tous les leucocytes granulés ; nous

ne les avons notées que pour les éosinophiles. Comme lui, nous croyons bien qu'elles indiquent le terme ultime du leucocyte qui a fini d'évoluer et disparaît après l'issue des granulations ; mais nous pensons que ce n'est pas une mort par usure, si nous pouvons nous exprimer ainsi, et cette sortie est, en somme, liée à des fonctions physiologiques qu'il faudrait définir et que nous comptons définir dans notre troisième partie.

Ces variations qualitatives très importantes ne sont pas les seules caractéristiques du sang leucémique ; il existe encore des variations quantitatives représentées par toute une gamme de numérations diverses ; en règle générale, pourtant, c'est l'éosinophilie qui prédomine, éosinophilie quelquefois légère, souvent intense, presque toujours constante. C'est d'ailleurs l'opinion d'Erlich quand il dit : « Dans la leucémie, le nombre absolu des cellules éosinophiles est augmenté souvent dans de très grandes proportions » ; et son élève Schwarze ajoute : « Si l'on veut bien considérer que les premières étapes de cette maladie laissent souvent hésiter le diagnostic, la recherche et la découverte des granulations éosinophiles deviennent une ressource précieuse. » Cette phrase peut paraître entachée d'une certaine exagération, si l'on songe, comme nous aurons l'occasion de le voir, que certaines affections cutanées ou parasitaires se signent également par une abondante acidophilie ; mais, dans ce cas, il n'existe aucune augmentation du chiffre total leucocytaire, ou, quand elle existe, elle se réduit à fort peu de chose (9 à 1 2000). Restent donc les maladies s'accompagnant de leucocytoses : or, nous savons que, dans les anémies chroniques, on ne note rien de pareil

et que les processus aigus, dont le chiffre des globules blancs est très élevé quelquefois (80 000 dans un cas de pneumonie que nous avons observé à l'Hôtel-Dieu), ne s'accompagnent jamais d'acidophilie. Quand l'oxyphile reparaît dans le sang, il peut produire l'éosinophilie, comme dans le rhumatisme articulaire aigu ; mais, à ce moment-là, il n'y a plus de leucocytose, et d'ailleurs, cette éosinophilie n'est que passagère. Les paroles de Schwarze, loin d'être exagérées, sont donc très judicieuses.

Du reste, son avis est entièrement partagé par Spilling, Zappert, Hayem, Jolly, tous ceux enfin qui se sont occupés de cette étude.

Quelles sont les proportions des éosinophiles, et dans quelle mesure peut-on faire le diagnostic de leucémie ? Voilà certes une question à laquelle il est bien difficile de donner une réponse fixe pour les raisons formulées plus haut, car, si on a pu trouver 50 cellules dans 1 millimètre cube de sang, d'autres fois on en a décelé jusqu'à 700, 1 000 et bien au delà. Ce chiffre minimum de 50 est rare, puisque, le plus souvent, il existe de l'hyper — et non pas l'hypoéosinophilie, mais les variations sont nombreuses. Jolly cite plusieurs observations dans lesquelles il a trouvé 6 pour 100, 3 pour 100, 1 pour 100 ; Gollash, 10 pour 100 (nous même avons trouvé ce pourcentage) ; Lœper, 16 pour 100 ; Canon, 20 pour 100 ; Lœwit, 80 pour 100, etc... Ces quelques chiffres sont suffisamment explicites.

Le nombre absolu des acidophiles acquiert cependant beaucoup plus de valeur que le chiffre relatif : il n'est pas rare, avons-nous dit, de compter 800, 1 000 et même

20 000, 30 000 jusqu'à 100 000 oxyphiles par millimètre cube ; ce taux même n'a rien d'exceptionnel, et jamais aucune affection ne s'accompagne d'une telle augmentation.

Erlicch va plus loin encore, puisqu'il prétend faire le diagnostic de leucémie toutes les fois que le sang renferme plus de 3 ou 4 pour 100 de cellules éosinophiles. Il est incontestable que le professeur allemand est dans le vrai jusqu'à un certain point : aussi y a-t-il de l'exagération à vouloir refuser, comme le font Müller et Rieder, toute signification diagnostique aux variations numériques des éosinophiles, sous prétexte qu'on observe une éosinophilie souvent plus forte dans diverses maladies ; il n'y a, dans ce cas, aucune leucocytose, encore une fois, car il est bien certain que l'assertion d'Erlich ne saurait avoir une valeur que pour le cas où l'on constate dans le sang une augmentation notable des éléments blancs, indépendamment de tout processus morbide défini.

Müller, d'ailleurs, tout en restreignant la valeur de ces constatations, arrive cependant à formuler le diagnostic de leucémie par les acidophiles, mais en considérant les propriétés physiologiques de ces cellules ; il attache, en effet, une valeur capitale aux caractères suivants : les éosinophiles du sang normal, dit-il, en substance, sont habituellement plus petits que ceux du sang leucémique ; leur noyau est gracieusement contourné, polymorphe et riche en chromatine (nous avons vu l'inexactitude de ce dernier point), tandis que les leucocytes de la leucémie sont volumineux, ont un noyau massif, épais, unique, renfermant peu de chromatine ; enfin, distinction capi-

tale, les oxyphiles du sang normal possèdent des mouvements amœboïdes très nets, dont sont dépourvus ceux du sang leucémique. Ces différenciations, soigneusement réunies par Müller, tiennent évidemment à des erreurs d'interprétation d'abord, et ensuite au peu de précision et aux données insuffisantes de l'hématologie à l'époque où l'auteur écrivait ces lignes. Ces distinctions n'existent pas et ne peuvent pas exister, puisque le milieu hématique de la leucémie se caractérise non seulement par l'apparition des éosinophiles du sang normal, mais encore par la présence des autres oxyphiles à noyau unique. Du reste, Müller, après Erlich, voit bien, dans ces derniers leucocytes, des éléments de la moelle osseuse ayant fait invasion dans le sang, mais il leur dénie un caractère fondamental, l'amœboïsme, qui explique parfaitement leur pérégrination, caractère sur lequel a tout dernièrement insisté le professeur de Francfort, après les importants travaux de Jolly.

Avant celui-ci, nous lisons bien dans Weiss : « Il n'existe aucune différence entre la mobilité des cellules du sang leucémique et celle du sang normal ; les leucocytoses hémorragiques n'ont rien non plus de spécial à cet égard. » Quelques extraits se retrouvent peut-être encore dans divers mémoires; mais tous les auteurs parlent évidemment des mouvements portant sur les leucocytes ou mieux le sang en général, sans spécifier s'il s'agit de leucocytes granuleux et encore moins des myélocytes, en sorte que c'est bien à Jolly que revient tout le mérite de la découverte. Par des procédés particuliers et des méthodes de coloration spéciales, très bien exposées,

du reste, dans les *Archives de médecine expérimentale* de janvier 1902, il est arrivé à constater l'existence de ces mouvements avec prolongements pseudopodiques très nets : mais cet amœboïsme se manifeste beaucoup plus difficilement que pour les polynucléaires, les mouvements « ne commencent qu'à une température plus élevée, voisine de celle du corps, ils sont beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques, ils ne s'observent pas d'une façon aussi générale, ils s'observent sur un moins grand nombre de cellules. Parmi les myélocytes, ceux dont le protoplasma contient des granulations réfringentes et qui correspondent aux myélocytes éosinophiles ont (tout au moins dans l'espèce) une suractivité sensiblement plus grande que les myélocytes à protoplasma homogène, uniformément granuleux ». Ces particularités expliquent suffisamment la diapédèse et, en même temps, la rareté de celle-ci, car, en dehors de la leucémie, bien peu d'affections s'accompagnent d'une telle production anormale. Elles enlèvent par le fait même toute autorité à l'éclectisme de Müller et réfutent du même coup l'opinion de ceux qui prétendent que le sang leucémique est un agrégat de cellules mortes ou dégénérées.

Les faits que nous venons d'exposer et, en particulier, le dernier nous amènent à dire quelques mots de l'évolution du processus leucémique, tel que nous le concevons.

Puisque les globules blancs, loin d'être des éléments morts, sont au contraire des cellules douées de toutes leurs propriétés physiologiques, c'est donc que, dans la

leucocythémie, ils ont un rôle à jouer, rôle non pas passif mais actif, rôle bien défini, échu à tout leucocyte en général et sur lequel nous n'insistons pas. Disons pourtant que cette hyperproduction d'éléments blancs n'est pas sans entraver considérablement l'action de chacun en particulier. L'état leucémique traduit, en somme, une réaction des organes hématopoiétiques, la plus intense et la plus complète qui soit à la connaissance médicale, puisqu'elle porte non seulement sur les éosinophiles, mais sur toutes les cellules globulaires jeunes et adultes. Tout le problème se résume donc à rechercher quel est le point de départ initial du processus morbide.

Et d'abord la leucémie est-elle une maladie du sang? Oui, répond Bard, c'est le cancer du sang! En effet, l'augmentation des éosinophiles, ainsi que celle des autres variétés leucocytaires, relève d'un processus qui, dans d'autres conditions et dans d'autres organes, aboutirait à la production d'une tumeur; n'y a-t-il pas dans cette affection « des éléments anatomiques normaux doués d'une vitalité excessive, et en voie d'hyperplasie indéfinie par le fait d'une anomalie spéciale, d'une sorte de monstruosité du développement des tissus? Ces éléments conserveraient, d'ailleurs, les attributs essentiels de leur espèce; ils évoluent dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent, suivant le cas, à des étapes diverses de leur développement physiologique ». Dans cette conception, les cellules éosinophiles, comme les autres leucocytes, ne proviendraient pas de la moelle osseuse, mais d'une modification (inconnue) des leucocytes normaux.

Cette théorie de Bard est séduisante et, de prime abord,

impossible à réfuter. Cependant, nous avons démontré suffisamment que les cellules éosinophiles ne représentent pas une simple modification des leucocytes normaux, mais qu'ils sont bien issus de la moelle osseuse ; nous avons démontré qu'il n'existe pas d'intermédiaire dans le sang leucémique entre le myélocyte granuleux et le polynucléaire granuleux, et que chaque type possède son individualité propre, le myélocyte étant tout simplement l'élément jeune sorti de son centre génétique ; il en est de même pour toutes les autres variétés de globules blancs. Quant aux modifications de forme et de taille, nous verrons tout à l'heure quelle interprétation il convient de leur donner.

Ce n'est pas tout : si la leucémie relevait d'une origine sanguine initiale, si c'était vraiment une maladie de sang, comment expliquer les bouleversements de formule qui se produisent sous l'influence des infections secondaires ? Comment comprendre, par exemple, qu'une pleurésie surajoutée fasse tomber à 0 le chiffre des oxyphiles d'un sang leucémique qui présentait jusqu'à 10 200 cellules éosinophiles dans l'unité ; que l'impaludisme produise également la disparition totale de ces cellules, comme l'a vu Zappert dans 5 cas ? Nous ne dirons pas, avec Ligouzat, que « dans leur rôle de leucocytes adultes, elles (les éosinophiles) se sont portées les premières au-devant des agents pathogènes et ont succombé dans la lutte, puis disparu », car nous pensons qu'il s'agit plutôt là d'un phénomène chimiotaxique. Quoi qu'il en soit, pareils faits se rencontrent-ils dans les cancers ? A-t-on jamais vu, par exemple, les cellules épithéliales d'un néoplasme stomacal ou le tissu

fibromateux d'un myome utérin se modifier sous des influences hétérogènes ? Assurément non. Du reste, si la leucémie était le cancer du sang, pourquoi ce cancer affecterait-il toutes les cellules leucocytaires, et pourquoi n'y aurait-il jamais de variantes cancéreuses, comme il est permis d'en voir dans les autres tissus ?

Pour toutes ces raisons, nous rejetterons donc cette théorie. Mais peut-être la leucémie est-elle une maladie de la moelle osseuse ? Celle-ci, la première touchée et fortement touchée, livrerait au torrent circulatoire non seulement tous les éléments normaux, en quantité considérable, mais encore les formes jeunes, embryonnaires, et les érythrocytes. Il y aurait, dans ce cas, maladie par excès de fonctionnement. Or, est-ce bien là le fait d'une maladie ? Ne devrait-il pas y avoir plutôt ralentissement fonctionnel au lieu d'une hyperfabrication, comme cela se passe du reste dans tous les organes malades ? Quand ceux-ci s'hypertrophient, au contraire, et quand ils superproduisent, c'est qu'il s'agit de subvenir à des besoins commandés par l'organisme en vue d'une action plus efficace. Cette raison seule nous semblerait suffisante pour rejeter la théorie de maladie primitive de la moelle osseuse, s'il n'en existait une autre de grande valeur : dans les états pathologiques, où la moelle osseuse est réellement atteinte, comme dans l'ostéomyélite, pourquoi ne fait-on pas les mêmes remarques; pourquoi, entre parenthèses, n'y a-t-il jamais augmentation des éosinophiles ?

Si donc, ni le sang, ni la moelle, ou, pour mieux dire, les organes hématopoiétiques, ne sont pas primitivement atteints, comment expliquer le caractère si particulier de

la leucémie ? Ligouzat, après avoir passé en revue toutes les interprétations possibles et différentes données par les auteurs, en arrive à conclure : « Malgré le nombre des faits observés et des théories ébauchées, on ne parvient pas à se faire une idée exacte des causes qui font varier le nombre de cette forme, si spéciale, des globules blancs » (il parle des éosinophiles). Ligouzat se place au point de vue particulier des oxyphiles. Mais les variations de ceux-ci sont soumises aux mêmes causes que celles des autres leucocytes. Par conséquent, se demander quelle est la lésion initiale de la leucémie, c'est chercher par là même la cause des variations éosinophiliques que l'auteur lyonnais n'arrive pas à expliquer.

Pour élucider ce problème encore bien obscur, demandons encore à la clinique quelques éclaircissements. Quand l'organisme est attaqué, il se défend, en général, en mobilisant les globules blancs, et la leucocytose n'est pas autre chose que la traduction de cette défense. Celle-ci peut être plus ou moins accentuée, elle n'en existe pas moins, et, quand la maladie est achevée, tout rentre dans l'ordre, les globules reprennent leur taux habituel. Le plus souvent, cette leucocytose ne porte pas sur tous les leucocytes à la fois ; elle se caractérise, au contraire, par son élection sur un seul élément, d'où polynucléose, mononucléose, éosinophilie, basophilie, et cela à cause des productions chimiotaxiques propres aux poisons microbiens ou autres. Quant aux variétés anormales, elles sont très rares dans le sang ; mais elles apparaissent dans certaines affections qui se caractérisent par l'intensité du processus (variole, scarlatine, malaria, syphilis). Or la leucémie semble à elle seule

synthétiser tous ces phénomènes réactionnels : c'est en même temps la neutrophilie, la mononucléose, l'éosinophilie, la basophilie ; quelquefois, il y a mélange de l'un avec l'autre seulement, ou de plusieurs ensemble, ou de tous à la fois ; de plus, les formes anormales et atypiques deviennent très abondantes. D'autres fois, le pourcentage leucocytaire est normal ou à peu près, et la leucémie ne se caractérise que par l'abondance extraordinaire de chaque variété cellulaire. Comment concevoir pareil état sanguin, sinon en admettant par déduction, et non par hypothèse, que la cause primordiale de la leucémie réside hors de l'organisme, et que celui-ci ne fait que se défendre sous l'influence d'un agent pathogène exceptionnellement virulent, ne possédant pas de propriétés spéciales sur tel ou tel leucocyte, mais exerçant une action extrêmement intense sur les organes hématopoiétiques? C'est, en somme, la lutte à outrance, dans laquelle l'organisme concentre toutes ses forces vives contre l'élément de désordre. Cet agent présumé n'est pas doué seulement d'une virulence excessive, il est encore d'une ténacité remarquable, car, s'il existe des leucémies aiguës nettement caractérisées le plus souvent, il y en a de chroniques durant deux, trois ans et plus ; or pendant toute cette période le tableau hématologique ne varie pas, la lutte continue comme au premier jour, jusqu'à ce que l'organisme succombe, épuisé. Il faut donc admettre que l'état leucémique relève d'un agent infectieux quelconque, X, objet de nombreuses recherches, qu'on a cru découvrir il y a quelque temps, en France et en Allemagne, mais sans preuves bien démonstratives.

Il ne reste qu'un dernier point à élucider : ce sont les

modifications de forme que subissent les éosinophiles et la plupart des leucocytes (nanisme, gigantisme, etc.). Il est très rationnel et très simple d'admettre qu'il intervient là deux facteurs : d'abord, le tassement des leucocytes qui agit d'une façon mécanique, puis l'action de substances particulières, produits infectieux qui bouleversent peut-être le chimisme du globule. Nous n'avons qu'à répéter, à ce propos, les propres paroles de Ligouzat : « Il s'agit, en somme, d'un trouble trophique des globules blancs, causé par une modification chimique du milieu sanguin, et il n'est pas besoin de faire intervenir la moelle osseuse pour expliquer la forme spéciale des cellules et du sang leucémique. »

Pour résumer tout ce paragraphe, pour expliquer l'origine, la multiplication, les altérations et le rôle des éosinophiles, nous dirons que les phénomènes hématologiques de la leucocythémie sont d'ordre réactionnels : le point de départ de ceux-ci n'est pas dans une altération de la moelle osseuse — celle-ci est, au contraire, la dernière étape du processus — ; il n'est pas, non plus, dans une altération du sang — celle-ci n'en est que la seconde — ; il existe dans une cause primitivement étrangère à l'organisme, comme le sont tous les casus dans les états pathologiques. Le sang charrie les poisons diffusés, les amène à la moelle des os, et celle-ci réagit à son tour. Tel est le schème. *Dans cette conception, le terme de leucémie n'est, en définitive, qu'un terme d'emprunt, uniquement basé sur la constatation d'un symptôme, et, comme tel, défectueux. Il nous semble plus exact de dire que l'expression hématique de cette affection est, en fin de compte, une leucocytose très particulière,*

très intense, très complète, mais une leucocytose, c'est-à-dire un complexus réactionnel et de défense de l'organisme, tellement accentué, il est vrai, qu'il semble, d'après Levaditi, « que toute la moelle osseuse passe suivant un mécanisme *actif,* dans le milieu sanguin (1) ».

*
* *

IV. — Étude de l'éosinophile dans les dermatoses.

Étudier l'éosinophile dans les dermatoses est chose très difficile, à cause de la complexité des affections cutanées et de la multiplicité des mémoires parus sur cette question. Malgré ces deux inconvénients, nous nous sommes efforcé d'apporter le plus de clarté possible, essayant de mettre un peu d'ordre dans toutes ces pièces éparses. Nous nous occuperons d'abord de la maladie de Duhring, affection dans laquelle la proportion des éosinophiles est prépondérante, puis du pemphigus et de la dermatite pustuleuse, type Hallopeau ; nous rapprochons à dessein ces trois dermatites, car l'acidophilie a permis de les identifier, et, si la question n'est pas encore tranchée, certains auteurs sont sur ce point très affirmatifs. Enfin, nous passerons successivement en revue les diverses variétés de dermatoses.

Nous aurions voulu conserver la division générale que nous nous sommes imposée au début de ce chapitre

---

(1) La notion de la reviviscence du tissu lymphoïde au milieu d'organes myéloïdes, et réciproquement, permet d'appliquer tout ce que nous venons d'exposer aussi bien à la leucémie myélogène qu'à la leucémie lymphatique.

et n'étudier ici que les modifications sanguines ; mais il est bien difficile de séparer celles-ci des modifications éosinophiliques cutanées. Aussi les décrirons-nous ensemble, quitte à ne plus y revenir au chapitre de l'oxyphilie locale.

1. *Dermatite de Duhring.* — De toutes les dermatoses, c'est certainement celle qui présente la plus abondante leucocytose éosinophilique. C'est donc sur elle que nous nous appesantirons davantage, en notant, chemin faisant, les vives discussions auxquelles a donné lieu l'interprétation de cette éosinophilie.

Cette question est, d'ailleurs, très longuement traitée dans la thèse de Soumaire, à laquelle nous nous sommes permis de larges emprunts. Duhring décrivit, en 1884, une dermatite érythémato-vésiculeuse caractérisée par son polymorphisme, son prurit et l'intégrité de l'état général ; il en fit une dermatose spéciale, nettement caractérisée et indépendante. Cette opinion fut tour à tour acceptée et combattue jusqu'au jour où Lerredde et Perrin, en 1895, signalèrent l'éosinophilie comme caractère pathognomonique des lésions du sang et de la peau dans quatre cas de dermatite. Ces constatations, qui venaient confirmer les arguments de Duhring, furent faites d'abord chez une femme enceinte (*herpes gestationis*) ; mais un nouvel examen de la maladie de Duhring, dans trois cas en dehors de la grossesse, fut conforme au précédent, ce qui permit à ces auteurs d'identifier l'*herpes gestationis* à cette dernière affection.

Lerredde et Perrin constatèrent chez leurs quatre malades une proportion de 12 à 22 éosinophiles pour 100 leucocytes, et, dans le derme, à la périphérie d'amas em-

bryonnaires périvasculaires, un très grand nombre et même un nombre incalculable d'oxyphiles. Ces éléments se retrouvent toujours près, mais à distance des vaisseaux d'où ils ont émigré. Quant aux vésicules, elles offrent la même quantité d'acidophiles, et les auteurs en ont trouvé dans une seule jusqu'à 214 sur 227 globules blanc ; dans les papilles excentriques à la bulle, ils sont rares, et encore plus rares dans les régions profondes du derme. Voici leurs résultats exacts :

Dans le liquide des vésicules et des bulles il y avait 30, 33, 69 et 95 pour 100 d'éosinophiles ; dans le sang, 11, 12, 13,5, 18 et 22 pour 100, chiffres bien inférieurs aux précédents. Cette éosinophilie semble donc caractéristique.

Déjà en 1893 Fünk (de Varsovie) et Klein avaient signalé cette particularité, mais sans y attacher aucune importance ; aussi Lereedde et Perrin eurent tout le mérite d'attirer l'attention sur cette leucocytose particulière, ce qui leur permit de rattacher la maladie de Dühring à une altération sanguine primitive et d'en faire une hémodermatite. « Cette altération du sang, dit Soumaire, est en rapport avec la production exagérée, peut-être la non-élimination d'une substance formée normalement dans l'organisme, puisqu'on trouve des éosinophiles dans le sang normal. » Et, puisque nous citons les conclusions de Soumaire, nous retiendrons encore ces lignes : « La dermatose de Dühring comporte : 1° une altération sanguine ; 2° un trouble fonctionnel du rein. La valeur relative de ces deux éléments reste à déterminer ; il semblerait que le rein se refuse à éliminer un corps que fixent les globules blancs, et que

la peau élimine par les vésicules et les bulles. » Ce corps, dont la toxicité a été constatée, déterminerait, par sa présence dans l'organisme, les troubles nerveux décrits dans la maladie (le prurit en particulier) par la formation de dépôts cutanés.

Quoi qu'il en soit, cette découverte de Lerredde et Perrin devait amener de nombreuses controverses ; il semble qu'à partir de cette époque chaque hématologue ait voulu apporter sa part pour ou contre dans cette discussion qui, dès lors, devint très instructive et que nous allons essayer de reproduire.

Ce fut d'abord le Dr Fünk qui réclama la priorité. Voici, en effet, ce qu'il écrivait déjà en 1893 : « L'étude du sang indique l'oligo-chromœmie avec leucocytose modérée, neutrophile et éosinophile ; les leucocytes éosinophiles forment 13 pour 100 des corpuscules blancs, le pus des vésico-pustules est formé presque exclusivement de cellules éosinophiles. » Il est bien évident qu'il avait quelque droit à l'ancienneté ; mais, comme il est facile de s'en convaincre et comme le firent remarquer les intéressés dans leur réponse du 23 juin 1895, ce ne sont là que des constatations sans déduction ni conclusions, c'est-à-dire presque sans valeur.

D'ailleurs, disent Lerredde et Perrin, ce qui caractérise la maladie de Dühring ce n'est ni l'éosinophilie, ni l'excrétion des éosinophiles à travers la peau, c'est la réunion des deux éléments ; ils répondaient ainsi à Gaucher, Barbe et Claude qui avaient constaté des éosinophiles dans le sang de malades atteints de diverses dermatoses.

Darier, la même année que Lerredde et Perrin, si-

gnale également un cas de dermatite herpétiforme dans lequel les proportions sont de 15 pour 100 dans le sang et de 30 pour 100 dans le liquide des bulles.

Sabrazès, l'année suivante, à propos d'un érythème multiforme avec néphrite aiguë par surmenage et toxi-infection, fit les mêmes constatations : sang = 6 pour 100; bulles = 93 pour 100.

Soumaire pense que ce cas-là ressortit à la maladie de Dühring et qu'il n'en est qu'une variété récidivante.

Toujours en 1896 et à la *Société de Dermatologie,* Gaucher et Gastou viennent encore à l'appui de la même thèse et publient un cas dans lequel les éosinophiles atteignaient 33 pour 100 dans les bulles et 27 pour 100 dans le sang.

Ces divers travaux engagent Lerredde à faire paraître un nouveau mémoire, et, le 11 juin 1896, après avoir à nouveau confirmé les caractères anatomiques de la maladie de Dühring, il déclare qu'on peut rencontrer l'éosinophilie dans beaucoup d'affections autres que cette dermatose, mais que dans aucune on n'a trouvé les oxyphiles en aussi grande abondance dans les vésicules et les bulles. Il y a peut être à notre avis un peu de subtilité dans cette phrase. Où doit commencer et s'arrêter cette abondance ? Peut-il y avoir maladie de Dühring avec simplement 5 pour 100 au lieu de 12 pour 100 dans le sang (certains auteurs classiques n'en ont même pas trouvé), ou bien peut-on avoir à faire à de simples érythèmes polymorphes quand, par hasard, on rencontrera 10 à 11 pour 100 d'éosinophiles ?

Mais Lerredde, pour tout expliquer, va plus loin, et il

considère comme des maladies de Dühring, forme aiguë, tous les cas d'érythème polymorphe où il existe de l'éosinophilie. Mieux encore, en 1897, à propos d'un cas de dermatite pustuleuse en foyers à progression excentrique dans lequel il avait constaté dans le sang une éosinophilie, de 16 pour 100 avec de nombreuses cellules dans les vésicules profondes et superficielles, il conclut que la dermatite pustuleuse, type Hallopeau, n'est qu'une variété de la maladie de Dühring.

Cette communication lui vaut une réponse de Hallopeau lui-même, déclarant simplement que Lerredde attache une trop grande importance à l'éosinophilie.

A partir de cette époque, le signe de Lerredde et Perrin, si nous pouvons nous exprimer ainsi, est fortement discuté.

Brocq, dans un cas typique, trouve bien des éosinophiles dans le liquide des bulles, mais n'en rencontre pas dans le sang.

Allan Jamieson, en 1898 à la *Société de Dermatologie de Londres*, a remarqué, dans des cas de pemphigus et d'eczéma, des cellules éosinophiles, aussi bien dans le sang que dans la sérosité des bulles et vésicules. Auparavant déjà, dans un cas de pemphigus, Marris et Wittsfield avaient trouvé 13 pour 100 dans le sang et 24 pour 100 dans les bulles. Ceux-ci, tout en rendant hommage aux travaux des auteurs français, constatent qu'ils font une trop large part à l'éosinophilie.

Ces contradictions, loin de décourager Lerredde, lui font faire un pas de plus et, dans une note au *Monatsheft für praktische Dermatologie*, 1898, il n'hésite pas à décla-

rer que toutes les affections cutanées cliniquement dissemblables, celles décrites par Dühring, par Neumann, par Hallopeau, le pemphigus foliacé, sont des formes d'une seule et même maladie sanguine dont le type couramment observé est fourni par la dermatose de Dühring. Hallopeau prétend bien que l'évolution de toutes ces formes n'a rien de semblable ; on lui répond que précisément la dermatite herpétiforme peut être aiguë ou évoluer par poussées interminables.

Brocq est plus éclectique ; pour lui, certaines dermatoses ne rentreraient pas dans le cadre de la dermatite herpétiforme ; le type Hallopeau, par exemple, différerait du type Dühring et entrerait dans le cadre de la dermatite polymorphe douloureuse.

Et les discussions continuent avec des arguments qui semblent plus décisifs encore. Ch. Aubry et Daunic (de Toulouse) constatent, en 1899, que toutes les cellules des bulles ne sont pas uniquement des éosinophiles et que, dans une bulle de 24 heures, on trouve toutes les variétés de leucocytes.

Dans la même année, Hallopeau et Laffite rapportent un cas type d'affection de Dühring dans lequel ils n'ont pas trouvé un seul éosinophile dans les bulles, et à peine 1 pour 100 dans le sang. Peter fait les mêmes constatations, et, tout récemment, Carle et Montagard, dans le *Lyon médical* du 22 septembre 1901, relatent une observation de dermatite herpétiforme dans laquelle les bulles renfermaient bien 30 pour 100 d'acidophiles, mais dont la proportion dans le sang était à peine de 4 pour 100.

D'un autre côté, Truffi (de Pavie), Danlos, Besnier

s'efforcent de justifier les assertions de Lerredde, qui fait paraître un dernier travail dans lequel, tout en maintenant ses déclarations antérieures, il combat les théories d'Erlich et Lazarus sur la dermatite herpétiforme : pour lui, les lésions cutanées ne sont pas primordiales ; elles dériveraient d'une modification sanguine antérieure, et la dermatose de Dühring, le pemphigus végétant, le pemphigus foliacé sont des affections sanguines qui produisent des réactions cutanées ; ce sont des hémodermies.

Les deux camps sont donc bien tranchés, entre ceux qui font de l'éosinophilie le trait d'union entre plusieurs dermatoses, et ceux, allemands et anglais surtout, qui, non seulement combattent ces idées, mais encore refusent de voir dans l'éosinophilie un signe caractéristique de la maladie de Dühring.

Sans vouloir conclure, il nous semble qu'un absolutisme de part et d'autre est un peu exagéré. L'examen histologique du sang et des liquides vésiculeux semble plaider en faveur de l'hypothèse de Lerredde et Perrin ; d'un autre côté, certains faits négatifs et l'évolution clinique semblent donner raison à leurs contradicteurs. Faut-il attacher une grande importance à ces faits négatifs ? Nous ne le croyons pas, car nous verrons plus loin qu'il peut y avoir oxyphilie sanguine indépendamment d'une acidophilie locale, et réciproquement. Quoi qu'il en soit, la constatation d'une formule leucocytaire anormale, telle que cette abondante éosinophilie, a suffi pour soulever les plus vives polémiques et a permis des discussions pathogéniques importantes, parmi lesquelles nous nous sommes efforcé de mettre un peu d'ordre.

Nous retiendrons, en résumé, que, dans la maladie de Dühring, si les lésions sanguines peuvent quelquefois, mais bien rarement, pour une raison ou pour une autre, faire complètement défaut, elles sont, le plus souvent, très manifestes : elles se caractérisent par une éosinophilie hématique dont le chiffre moyen est de 12 à 15 pour 100, mais qui peut atteindre 20, 30, 33 pour 100, et par une éosinophilie concomitante dans le liquide des bulles, éosinophilie atteignant, la plupart du temps, une moyenne beaucoup plus élevée, c'est-à-dire 30 à 40 pour 100, et une fois 95 pour 100 comme nous l'avons noté.

2. ***Pemphigus.*** — Nous avons vu, dans les lignes qui précèdent, que l'éosinophilie du pemphigus était d'une extrême fréquence, au point que, pour quelques auteurs, ce caractère a permis l'identification de cette affection à la maladie de Dühring. Nous ne rappellerons donc pas, puisque nous les avons déjà cités, les travaux sur cette question. D'ailleurs, tous ceux qui ont abordé l'étude de l'éosinophilie dans les dermatoses ne s'en sont pas tenus à donner la formule hémo-leucocytaire d'une seule variété. Pourtant, c'est Neusser, le premier, en 1892, qui constata l'oxyphilie dans le pemphigus. Cet auteur rapporte cependant qu'en 1890 déjà, Lukasiewicz et Gollasch avaient remarqué dans les bulles de pemphigus un nombre important de cellules éosinophiles. Après ceux-ci, qui ont le mérite de la priorité, les observations abondent : Unna en 1892, Lœwit, 1892 ; Canon, 1892 ; Zappert, 1893 ; Bieganski, 1894, font les mêmes remarques.

Allan Jamieson, Withfield, comme nous l'avons vu, étaient arrivés aussi aux mêmes constatations.

En janvier 1898, Drysdade rapporte à la *Société de pathologie de Londres* un cas où, 24 heures après une nouvelle éruption bulleuse de pemphigus, la proportion des éosinophiles dans le sang était de 60 pour 100. Au bout de 10 jours, le même nombre de ces éléments était descendu à 8 pour 100. Dans cette même séance, Galoway fait remarquer qu'à une certaine époque l'éosinophilie pouvait servir au diagnostic du pemphigus, mais qu'on a abandonné cette opinion, après avoir constaté la présence d'oxyphiles dans d'autres affections cutanées et même dans la sérosité du vésicatoire.

Dans une note intitulée « *Hémodermite d'origine toxique* ». Lerredde signale, à son tour, les éosinophiles et les bulles du pemphigus.

Bettmann les retrouve également en 1899 d'une façon constante; il dit même que dans les bulles elles peuvent atteindre jusqu'à 73 pour 100.

Enfin, Soumaire, dans 6 cas de pemphigus qu'il a examinés, est arrivé aux mêmes résultats.

Mais à toute règle il faut des exceptions, pour quelquefois la confirmer; aussi, à côté de tous ces faits concordants trouve-t-on des faits contradictoires, tels ceux de Besnier en 1893, qui ne retrouve aucune cellule éosinophile dans le pemphigus, tels encore ceux de Hallopeau et Laffite en 1898, qui citent deux observations de pemphigus foliacé absolument négatives à ce point de vue (sang et bulles), tels encore ceux de Hallopeau et Ch. Lévi en 1898, qui, dans un cas de pemphigus aigu de l'adulte, n'ont pas aperçu un seul grain éosinophile dans le liquide des bulles et pas d'augmentation dans le liquide sanguin:

tels enfin, ceux de Audry, Gérard et Danlos en février 1901, qui n'ont pas trouvé d'éosinophiles dans le liquide des bulles avec cependant une légère augmentation de ceux-ci dans le liquide sanguin.

Pour eux, la leucocytose, les perturbations dans les échanges urinaires, l'existence d'adénopathies plaident en faveur d'une intoxication d'origine inconnue à laquelle presque rien n'échappe.

Pourtant, comme pour la maladie de Dühring, de telles observations sont à rechercher, car elles sont très rares, et il est permis de dire que le pemphigus, à part quelques cas exceptionnels, est une affection qui se caractérise encore par la présence d'éosinophiles dans le sang et dans les bulles. En général, les proportions n'atteignent pas celles que l'on rencontre dans la maladie de Dühring, mais quelquefois elles les égalent ; d'autres fois même elles sont supérieures, à tel point qu'il est permis de se demander si, dans ces cas, le pemphigus n'était pas tout simplement une dermatite herpétiforme, ou mieux s'il ne faut pas admettre l'opinion de Lerredde et considérer celui-là comme une simple variété de celle-ci.

3. *Dermatite pustuleuse.* — Cette affection, appelée communément « maladie de Neumann » a reçu toute une série de dénominations presque aussi variées que les noms d'auteurs qui l'ont étudiée ; il serait trop long de les énumérer toutes, mais il est nécessaire de connaître, au moins, les principales : Pemphigus végétant de Neumann, dermatite herpétiforme végétante de Brocq, Hudelo et Wircham, dermatite pustuleuse chronique en foyers à progression excentrique et pyodermite végétante d'Hallo-

peau, érythème bulleux végétant d'Unna, condylomatose pemphigoïde maligne de Tommarsali, etc...

Notre but n'est pas d'entrer dans l'exposé symptomatique de cette affection : disons simplement qu'elle se rapproche beaucoup de la dermatite de Dühring et qu'elle n'en diffère que par le mode de progression excentrique des lésions et par la résistance de celles-ci au traitement local, qu'elle simule beaucoup le pemphigus vulgaire végétant, et qu'elle n'en diffère presque que pour les mêmes raisons données tantôt : la clinique est donc souvent très embarrassée pour laisser porter un diagnostic exact.

Par contre, au point de vue hématologique, ces trois dermatoses semblent ne présenter aucune note différentielle ; la caractéristique de chacune s'accuse par une éosinophilie incontestable : de là à identifier ces trois affections, il n'y avait qu'un pas, et ce pas, d'ailleurs, a été fait.

Nous avons vu, dans les paragraphes précédents, combien étaient fréquente l'oxyphilie pendant les deux premières maladies ; nous allons reprendre cette étude pour la maladie de Neumann.

Après la communication de Lerredde et Perrin en 1895, Gaucher, Barbe et Claude signalent, la même année, qu'ils ont rencontré l'éosinophilie dans d'autres dermatoses que la maladie de Dühring, et, entre autres, dans la dermatite pustuleuse.

Plus tard, en 1896, Lerredde, dans son travail sur la « *Classification pathogénique des dermatoses* », ne nie pas ce fait, puisque lui-même a trouvé également l'éosinophilie dans la maladie de Neumann, dans d'autres dermatoses :

mais ajoute-t-il, « jamais avec la même intensité que dans la maladie de Dühring ». Il n'admet pas la nosologie du pemphigus basée sur l'éosinophilie, et, si elle existe dans cette affection, c'est que celle-ci n'est pas autre chose qu'un cas de maladie de Dühring. Un an plus tard, il rapporte un cas de dermatite pustuleuse en foyer à progression excentrique, dans lequel existait une abondante oxyphilie locale dans les bulles et un pourcentage de 16 pour 100 dans le torrent circulatoire, d'où la conclusion, logique *à priori*, que le type Hallopeau n'est qu'une variété de maladie de Dühring.

Hallopeau, ainsi pris à partie, déclare, dans la même séance de la *Société de dermatologie*, qu'une particularité anatomique ne saurait suffire à caractériser une affection et que, du reste, Lerredde semble attacher une trop grande importance à l'éosinophilie,

Deux ans après (1898), c'est Brocq qui signale encore l'acidophilie dans la maladie de Neumann. Nouvelle réponse de Hallopeau disant que l'éosinophilie ne saurait avoir une grande valeur, puisque ces éléments ont été constatés dans bien d'autres états morbides et il maintient son affection à titre d'entité. Darier, du reste, est de son avis.

Plus que jamais, Lerredde défend son hypothèse. En 1898, dans une grande feuille allemande, il reconnaît que l'éosinophilie n'est pas particulière à une seule affection, et que, pour lui, encore une fois, des états cutanés, cliniquement dissemblables, ne sont que des formes d'une seule et même affection qui est une maladie sanguine.

Le 10 mars 1899, Hollopeau revient encore sur cette question, et, un mois après, c'est Lerredde ; celui-ci se rappelle que Wicham, Hudelo et Brocq ont rapproché la dermatite pustuleuse et la dermatite herpétiforme, puisqu'elles peuvent succéder l'une à l'autre, et il semble faire cette restriction qu'il n'aurait pas osé affirmer l'identité des deux dermatoses au point de vue purement histologique.

Il est vrai, nous l'avons vu précédemment, que plusieurs fois la maladie de Dühring ne s'est pas accompagnée d'éosinophilie, mais qu'est-ce à dire ? Hallopeau lui-même, en 1899, n'a-t-il pas vu l'absence d'oxyphilie dans la maladie de Neumann ? Donc, la non-constatation de cette leucocytose ne serait pas une preuve contradictoire suffisante.

Disons enfin que Truffi (de Pavie) et Besnier admettent les conclusions de Lerredde.

D'ailleurs, dans des discussions de cette nature, il est difficile de donner un criterium absolu, et, par conséquent, toute opinion est soutenable : il faut croire pourtant que si Hallopeau et Lerredde n'ont pas abandonné chacun leurs idées, ils sont, au moins, arrivés à un terrain d'entente, puisqu'ils viennent de publier ensemble un remarquable *Traité de dermatologie*. Il est vrai que dans le chapitre qui traite des deux affections, ils ont passé sous silence l'interprétation pathogénique de la cellule éosinophile.

Nous laisserons, pour notre part, ces polémiques de côté, ne les ayant rapportées, du reste, que pour constater un fait, l'éosinophilie, sur laquelle nous reviendrons dans notre troisième partie. Nous dirons, pour le moment, que si, à l'heure actuelle, on n'est pas encore fixé sur le rôle

des acidophiles dans la parenté de ces dermatoses, on s'accorde pourtant à reconnaître que l'éosinophilie est certainement le trait le plus frappant qui caractérise ces trois affections.

*
* *

Étude de l'éosinophile dans les autres dermatoses.

L'étude hématologique des autres maladies cutanées n'est pas restée en retard et les travaux sur cette question sont à ce point nombreux, variés et souvent contradictoires qu'il est bien difficile de les classer et même de les citer tous. D'ailleurs, une telle nomenclature serait superflue et quelques exemples suffiront. Ici encore, la réaction sanguine semble se traduire par l'augmentation des acidophiles. Nous allons donc suivre l'évolution de cette oxyphilie à travers les dermatoses, en rangeant, pour plus de clarté, celles-ci suivant la division adoptée par Lerredde et Hallopeau dans leur « Traité pratique de dermatologie » (1900).

1. *Dans les dermatoses congénitales ou de développement,* l'éosinophilie n'a pas été signalée, à notre connaissance ; des faits négatifs paraissent, au contraire, avoir été rapportés. Hallopeau et Lerredde signalent, en effet, en 1899, à la *Société de dermatologie,* un cas de dermatose bulleuse congénitale, hémorragique, dans laquelle l'éosinophilie a fait complètement défaut. Il semblerait que dans ces infections, l'élément toxique (si intoxication il y a), générateur des lésions sanguines, serait considérablement atténué en passant des ascendants aux descendants.

2. *Les Dermatoses traumatiques* s'accompagnent encore rarement de leucocytose éosinophilique. Parmi celles-ci, les *brûlures* sont assurément les plus fréquentes, et ce sont elles dont la formule a été le mieux étudiée. Hock, en 1897 et, avant lui, Wertheimer constatent dans le sang une augmentation assez grande d'éosinophiles. Cette augmentation n'a pas été retrouvée dans les phlyctènes. Neusser, en 1892, n'en décèle aucun grain ; Chantemesse, en 1898, n'en trouve pas également ; enfin Bettmann, qui fit en 1899 une très belle étude sur l'éosinophile dans les bulles cutanées, confirme les découvertes de ses devanciers.

Nous rangerons dans ce chapitre l'effet du *vésicatoire*, comparable par son mécanisme à celui que produisent les brûlures. Nous croyons bon d'insister longuement sur cette question du vésicatoire, dont le côté hématologique a pris, tout dernièrement, une très grande importance.

La réaction hématopoïétique due au vésicatoire se traduit dans le sang par une leucocytose assez constante. Cette leucocytose d'ailleurs porte presque exclusivement sur les polynucléaires neutrophiles, à l'exclusion des autres formes qui sont diminuées. Il n'en est plus de même pour le liquide des phlyctènes où l'on trouve une augmentation souvent notable des diverses formes autres que le polynucléaire neutrophile, en particulier l'éosinophile. L'apparition de celui-ci en quantité considérable et sa diminution ont même donné lieu à des considérations originales sur lesquelles nous reviendrons dans un instant.

Nous nous occuperons, bien entendu, ici de l'éosino-

philie produite par le vésicatoire et nous laisserons à dessein tout ce qui a trait aux autres variétés leucocytaires.

Et d'abord, à la suite d'une application de vésicatoire, existe-t-il une oxyphilie sanguine ? A l'état normal, habituellement non. Nous ne l'avons, pour notre part, jamais rencontrée, sauf une fois chez un enfant de 12 ans (7 pour 100). D'ailleurs Chantemesse a constaté que celle-ci ne dépassait pas 5 pour 100, et, plus récemment encore, Roger et Josué sont arrivés au même résultat. A l'état pathologique, les interprétations sont plus délicates ; il faut, en effet, tenir compte, dans l'appréciation des faits, des réactions propres au processus morbide, et ne pas attribuer à l'action du vésicatoire une formule hémo-leucocytaire relevant d'une pneumonie, d'une fièvre typhoïde ou d'une tuberculose. Ces restrictions faites, on peut dire que l'application d'un vésicatoire n'appelle pas dans le sang un afflux anormal d'éosinophiles. En effet, plusieurs malades, dont les proportions leucocytaires du sang nous étaient antérieurement connues, n'ont pas présenté d'augmentation des acidophiles dans le sang, lorsque nous leur avons appliqué un vésicatoire. Les conclusions toutes récentes d'Humbert (1902) confirment, du reste, pleinement nos constatations. Sur les 20 cas pathologiques qu'il a examinés, celui-ci n'a jamais rencontré l'éosinophilie sanguine ; au contraire, il existait quelquefois une diminution sur l'état normal (0,8 dans 1 cas de tuberculose pulmonaire fibreuse, 0,1 à 0,4 dans des tuberculoses cavitaires, 0,9 dans une pleurésie tuberculeuse, 0,9 dans une endo-péricardite septique).

La sérosité du vésicatoire contient-elle des éosinophiles et quelle valeur faut-il leur attribuer ?

Cette seconde question, beaucoup plus importante que la première, a été résolue diversement et a donné lieu, comme nous le disions plus haut, à des conclusions très originales. Niée, en 1892, par Neusser qui n'a jamais vu cette augmentation des acidophiles, niée par Chantemesse, qui, dans le liquide d'un vésicatoire consécutif à un érysipèle, ne l'a trouvé que 2 fois sur 100, niée par Unna qui, au début de la formation des bulles, n'a trouvé que quelques leucocytes et du sérum et, plus tard, un simple accroissement de neutrophiles, cette éosinophilie a été cependant nettement constatée par plusieurs auteurs.

En 1898, Whitfield publie une observation dans laquelle l'éosinophilie atteignait 12 pour 100 dans les bulles.

Bettmann, en 1899, fait également les mêmes remarques : pour lui, si Neusser n'a pas trouvé d'éosinophiles, c'est qu'il a étudié les bulles à un stade trop avancé. En effet, lorsque celles-ci sont examinées à leur origine, on peut en rencontrer 5 à 15 pour 100 et même jusqu'à 25 pour 100 ; leur nombre d'ailleurs est d'autant plus élevé que la bulle est plus ferme ; à la dernière période, au contraire, les éosinophiles disparaissent sans que Bettmann ait pu déterminer de quelle manière.

Enfin, pour Roger et Josué, la constatation de cette leucocytose particulière acquiert une tout autre importance. Pour eux, la clinique devrait enregistrer un procédé nouveau, grâce au vésicatoire.

Après avoir recherché quel est, à l'état normal, la formule leucocytaire de la sérosité du vésicatoire (poly-

neutrophiles 65 à 70 pour 100, rares mononucléaires grands et petits, quelques myélocytes granuleux, des cellules spéciales et des éosinophiles dans la proportion de 19 à 25 pour 100), ils proposent de rechercher systématiquement, à l'état pathologique. quelles variations subit cette formule et surtout la façon dont se comportent les éosinophiles. C'est ce qu'ils ont appelé l' « épreuve du vésicatoire », leurs conclusions étant que celle-ci donne des indications très précieuses pour le diagnostic et surtout pour le pronostic des maladies. car l'augmentation des éosinophiles indique une réaction de la moelle osseuse sous l'influence des toxines microbiennes, et plus l'intoxication est grande. plus le taux des éosinophiles est abaissé.

Humbert (avril 1902) confirme pleinement ces résultats, après les nombreux essais qu'il a entrepris à la clinique de M. le professeur Bard, à Genève.

Nous avons nous-même repris cette étude ; mais, comme c'est en somme sur l'éosinophilie que sont basées à peu près toutes les déductions que l'on a tirées, nous n'avons envisagé que ce côté-là de la question, de beaucoup le plus important.

Comme nous le disions dans la *Presse Médicale*, notre technique a été celle qu'ont employée Roger et Josué, c'est-à-dire que nous avons placé un petit vésicatoire de 5 centimètres carrés et que nous l'avons laissé en place 10 à 12 heures environ. Prise du liquide, centrifugation, étalement du culot, fixation et coloration.

Nous avons ainsi analysé la sérosité du vésicatoire dans 27 cas pathologiques (5 pneumonies, 4 érysipèles,

7 tuberculoses pulmonaires, 4 pleurésies séro-fibrineuses, 2 rhumatismes articulaires aigus, 3 fièvres typhoïdes et 2 grippes).

Une première constatation que nous avons faite et qui concorde parfaitement avec les résultats de Bettmann, c'est que les acidophiles sont beaucoup plus abondants dans les bulles jeunes que dans les vieilles, ce qui explique que, vers la fin ou peut-être dans des stades intermédiaires, on puisse ne rencontrer aucun éosinophile. Plusieurs fois, en effet, quand il nous est arrivé de pouvoir examiner des sérosités le lendemain, nous avons constaté un abaissement très grand des éosinophiles ; quelquefois même, il n'en existait plus du tout. C'est même là un fait assez singulier de voir avec quelle rapidité un liquide qui, la veille, présentait une éosinophilie de 22 pour 100, le lendemain ne contenait plus que 6 pour 100 d'éosinophiles. Il faudrait presque admettre, dans ces cas-là, qu'il s'est fait une disparition des granulations protoplasmiques, ou qu'elles ont perdu leurs affinités pour la couleur acide, en vertu d'un mécanisme qui nous échappe.

Une seconde remarque, c'est l'absence presque complète ou la proportion normale d'oxyphiles dans le sang de toutes ces affections, après la pose du vésicatoire.

A la période aiguë des maladies que nous avons examinées, le taux des éosinophiles a varié entre 0, 0,1 ou 0,8, pour se relever vers la fin (3 à 4 pour 100). Nous n'avons eu qu'une seule exception : c'est dans l'observation XXII. A la fin d'un rhumatisme articulaire aigu, chez une jeune fille de 23 ans, nous avons rencontré 9 pour 100 oxyphiles dans le sang.

Par contre, l'éosinophilie de la sérosité est souvent considérable. Nous sommes, sur ce point, en concordance parfaite avec tous les auteurs que nous avons cités plus haut. Il nous semble même étrange que Neusser ait pu, en 1892, laisser échapper l'existence d'une telle leucocytose.

Nous renvoyons au tableau et aux indications que nous avons donnés dans notre article. Nous dirons simplement que l'éosinophilie dans le vésicatoire, à l'état pathologique, nous a paru d'autant plus importante que la maladie s'éloigne de son début. Nos chiffres les plus forts, en effet, 13, 15, 17, 18, 22 pour 100 représentent successivement des formules de vésicatoires posés à la fin d'une grippe, au douzième jour d'une broncho-pneumonie, à la fin d'un rhumatisme articulaire aigu, d'une pleurésie sérofibrineuse aiguë, au quatorzième jour d'une pneumonie ; au contraire, les chiffres les plus faibles, 9, 3, 8, 3, 7, 2, 6, 2, 9 pour 100, sont ceux qui représentent un rhumatisme articulaire aigu au premier septenaire, une pneumonie au quatrième jour, une autre au troisième jour, une fièvre typhoïde au deuxième septenaire, une broncho-pneumonie au troisième jour. Il y a là une corrélation très évidente en rapport certainement avec le processus infectieux.

Dans la seule affection chronique où nous avons expérimenté le vésicatoire, la tuberculose, nos chiffres ont été précisément, inversement proportionnels à ceux que nous avons rencontrés dans les processus aigus. Au début de la tuberculose, l'éosinophilie a été de 8, 12, 3 et 16 pour 100, tandis qu'à la période de ramollissement ou de cavernes elle n'a pas dépassé 4 pour 100.

Ce fait, en apparence paradoxal, ne fait que confirmer notre constatation antérieure, à savoir que l'éosinophilie est fonction de l'intensité toxinique. C'est au moment où l'organisme est le plus profondément touché, dans les maladies infectieuses aiguës, c'est-à-dire au début et à la période d'état, que la moelle osseuse réagit le moins bien, au point de vue éosinophilique ; c'est aussi dans la troisième période de la tuberculose, quand les poisons microbiens sont plus abondants, que le taux des éosinophiles s'abaisse ou même que ceux-ci font défaut.

Or, précisément, la formule leucocytaire sanguine de toutes les affections aiguës est caractérisée par trois stades successifs : d'abord la polynucléose, puis la mononucléose, et enfin l'éosinophilie au moment de l'amélioration. Nous voyons donc que la formule de la sérosité du vésicatoire semble obéir à cette loi générale qui veut que l'apparition de l'éosinophile signifie retour à l'état normal.

On peut donc dire que, si la cantharide exerce une action chimiotaxique considérable, évidente sur l'élément acidophile de la moelle osseuse, cette action est intimement liée au degré d'intoxication de l'organisme ; les poisons microbiens semblent agir en sens contraire et gêner considérablement cette chimiotaxie positive.

Ces considérations nous mettent donc jusqu'ici pleinement d'accord avec Humbert et avec Roger et Josué ; mais nous nous arrêtons là, et il nous semble difficile de déduire comme ces derniers auteurs.

Dire que le vésicatoire, à l'état normal, a pour effet d'amener dans ses phlyctènes une grande quantité de cellules éosinophiles et qu'à l'état pathologique celles-ci

diminuent ou augmentent suivant que l'intoxication est plus grande ou plus légère, c'est là un fait d'expérimentation indéniable très intéressant qui a sans doute une grande valeur, mais une valeur toute relative à notre avis, en sorte qu'étant donnée une formule hématologique du vésicatoire, il serait peut-être permis de dire si la pneumonie, la pleurésie ou la tuberculose en sont à leur début, à leur période d'état ou de régression, ce qui était déjà démontré.

Vouloir ériger cette « épreuve dù vésicatoire » en méthode de diagnostic et de pronostic, c'est vouloir, ce nous semble, confirmer ce que l'on sait déjà, ce que l'éosinophilie sanguine, par exemple, aurait pu donner aussi bien sans imposer au malade le désagrément d'une application vésicante, ce que la clinique elle-même avait déjà prouvé. Et même, allons plus loin (bien que ceci ne rentre pas dans le cadre que nous nous sommes tracé) : dans leur observation XII : Roger et Josué prétendent avoir diagnostiqué une tuberculose pulmonaire par le peu d'éosinophiles et par la présence anormale de cellules hydropiques qu'ils ont trouvées ; mais « la percussion, disent-ils, dénotait de la submatité sous la clavicule droite et dans la fosse sus-épineuse gauche ; dans les mêmes régions l'inspiration était rude, saccadée, avec quelques craquements secs et des froissements pleuraux ». Il nous semble qu'il y a là suffisamment de quoi faire un diagnostic et qu'il n'était pas besoin d'une formule de vésicatoire pour l'imposer.

Roger et Josué, pourtant, semblent faire des restrictions quand ils ajoutent, à la fin de leur article : « L'épreuve du vésicatoire nous donne des indications non sur le pro-

nostic absolu de l'infection, mais sur le degré d'imprégnation de l'organisme. » Oui, dirons-nous, et rien de plus, c'est-à-dire ce qui était déjà surabondamment démontré.

Par conséquent, et ce sera notre conclusion, l'épreuve dite du vésicatoire (basée en grande partie sur l'augmentation ou la diminution des cellules éosinophiles dans les bulles) nous paraît avoir été un peu exagérée par les auteurs parisiens en tant que méthode d'investigation ; nous croyons qu'elle doit être réduite à de plus justes proportions, car une méthode d'investigation est destinée plutôt à mettre l'esprit sur la voie de ses recherches qu'à prouver ce qui est déjà prouvé.

3. ***Dermatoses parasitaires.*** — Pour être logique, nous devrions décrire dans ce chapitre les modifications sanguines produites par les parasites intestinaux (ankylostome, tænia, ecchinococcus) : mais ces affections, s'il est vrai qu'elles peuvent produire quelquefois des désordres cutanés, se rapprochent, en somme, bien peu des dermatoses, et, pour plus de clarté, nous avons cru bon de les maintenir à part dans un paragraphe distinct.

Les dermatoses parasitaires s'accompagnent très fréquemment d'éosinophilie ; pourtant, les observations en sont assez rares : à peine, pour chaque variété, pouvons-nous en citer quelques-unes.

L'*eczéma* est peut-être celle qui a été la mieux étudiée. Canon, en 1892, rapporte 7 cas de cette affection dans lesquels il a trouvé successivement, par ordre décroissant, 14,19 9,75 5,66 4,07 1,73 1,18 0,72 éosinophiles pour 100. Les chiffres les plus forts se sont rencontrés dans des eczémas étendus, tandis que les eczémas localisés

à un membre ou à une partie de membre, comportaient un taux très faible.

Rille, en 1893, signale les chiffres de 6 à 8 pour 100 dans des eczémas généralisés. Avec la guérison, ce nombre diminue et atteint 4 à 5 pour 100. Cet auteur n'est pas de l'avis de Canon sur l'influence de l'étendue, car il a rencontré l'augmentation acidophile dans le simple eczéma de la tête et de la face, principalement celui des enfants.

Pour Zappert, qui rapporte 6 cas, le taux des éosinophiles varie de 9 à 5 pour 100.

Dans quatre cas d'eczéma chronique, Tschlenoff trouve encore, en 1898, une augmentation assez grande des éosinophiles.

Enfin Ligouzat, dans 4 cas personnels d'eczémas très étendus, n'a jamais rencontré cette éosinophilie.

Il y a donc des faits négatifs (Ligouzat, Canon) et des faits positifs, mais nous remarquons que les premiers sont beaucoup plus rares que les seconds.

Régulièrement, nous devrions faire entrer l'étude du *lupus* dans celle de la tuberculose ; pourtant, quand nous avons parcouru les réactions hématopoiétiques de cette affection, nous avions surtout en vue l'affection pulmonaire, et, si la tuberculose cutanée peut évoluer quelquefois chez un tuberculeux, le plus souvent elle est l'unique manifestation bacillaire, et, pour cette raison, nous la décrirons à part.

Le lupus, maladie très fréquente, a été cependant peu étudié au point de vue éosinophilique; pourtant Zappert, en 1893, rapporte trois cas dans lesquels la proportion fut de 5,07 7,36 et 12,24 pour 100.

Tschlenoff, en 1898, en cite deux autres, dans lesquels il a vu une augmentation des acidophiles. Dans les 10 cas rapportés par Soumaire enfin, l'oxyphilie varie en général de 1 à 2 et 5 pour 100 ; une fois il a rencontré 7 pour 100 dans un lupus de la jambe et une autre fois 12 pour 100 dans un lupus de la face ; mais ces cas sont exceptionnels. Aussi est-il permis de dire que le lupus s'accompagne quelquefois d'éosinophilie, mais que celle-ci est très peu notable.

— *Staphylococcie cutanée.* Gastou et Caumet, en 1896, dans un cas de staphylococcie cutanée gangreneuse, ont trouvé dans le torrent circulatoire un nombre assez grand de cellules éosinophiles. Celles-ci, d'ailleurs, apparaissent également, en moins grand nombre pourtant, dans les éléments du derme. Ce fait est le seul de son espèce que nous ayons pu enregistrer dans la littérature médicale.

4. ***Dermatoses toxiques.*** — L'*urticaire*, pour Canon, ne s'accompagne pas d'éosinophilie : à peine cet auteur a-t-il trouvé le chiffre de 2,04 pour 100,

Tous les auteurs ne sont pourtant pas de cet avis : c'est ainsi qu'en 1898, Lazarus a observé, chez un malade atteint de cette affection, une augmentation considérable d'éosinophiles au taux de 60 pour 100 : ce chiffre n'a pas été retrouvé depuis. C'est ainsi que la proportion est beaucoup plus faible dans les cas de Lerredde : pour celui-ci, lorsque les lésions cutanées s'amendent, l'éosinophilie s'élève à 8 pour 100 ; mais, au contraire, au moment de la crise urticarienne, les éosinophiles diminuent ou même disparaissent complètement, puis le taux revient à la normale pour quelquefois le dépasser, mais très légèrement.

Soumaire cite le cas d'un homme de 30 ans chez lequel il n'a pas trouvé une proportion élevée à la suite d'urticaire.

Enfin, nous-mêmes avons eu l'occasion de faire l'étude de notre propre sang : une ingestion de fraises provoqua (c'est, d'ailleurs, constant chez nous) une poussée d'urticaire d'une remarquable intensité. Il existait : vers la fin de la crise, une polynucléose encore abondante, 70 pour 100 avec 1 pour 100 d'éosinophiles; deux heures après la crise, les polynucléaires atteignaient 68 pour 100 et les éosinophiles 3 pour 100 seulement. Donc, l'acidophilie de l'urticaire n'est pas constante.

L'*herpès* ne s'accompagne pas, en général, d'éosinophilie. Soumaire rapporte les chiffres de 2,64 et 2,70 pour 100, chiffres prélevés respectivement à deux âges différents, chez une jeune fille et chez un vieillard. Pour le *prurigo,* Canon cite les proportions de 10, 10,90 et 11,34 pour 100; Peter a trouvé des taux plus faibles; enfin, nous-mêmes, chez 3 sujets atteints de cette affection à l'hospice de Sainte-Marguerite, avons noté, dans un cas, 12 pour 100, et dans deux autres, 6 et 7 pour 100.

Il semble donc, en se basant sur les rares observations à ce sujet, que cette affection s'accompagne réellement d'une éosinophilie appréciable, bien que Tschlenoff ait cité un cas contradictoire dans lequel elle n'était que de 0,3 pour 100.

Qu'ils soient auto- ou hétérotoxiques, les *érythèmes* s'accompagnent fréquemment d'éosinophilie. Sabrazès, en 1896, rapporte qu'un malade atteint d'érythème multiforme par surmenage et toxi-infection présentait une

première fois 6 pour 100 dans le sang, et 95 pour 100 dans la sérosité des bulles, et, une deuxième fois, des chiffres normaux. Ces constatations incitent l'auteur bordelais à ne pas attacher une trop grande importance diagnostique à l'augmentation de ces cellules, puisqu'on le voit se produire fréquemment dans d'autres états bien différents.

Dryodade (*Path. Soc. of London,* 1898) fait les mêmes remarques dans le sang et les bulles d'un sujet atteint d'érythème polymorphe : il est vrai qu'il avait également du pemphigus.

Dans un érythème dû au salol, Canon n'a trouvé que 2,57 pour 100. Nous verrons ultérieurement que certains érythèmes toxiques peuvent, au contraire, amener de l'oxyphilie.

A la *Société de Biologie* 1899, Lerredde fait une communication sur les lésions sanguines dans les érythèmes, voulant se rendre compte, dit-il, « si, dans les maladies cutanées du groupe des érythèmes, il existait également des lésions sanguines ». Il les a retrouvées, mais peu intenses.

1° Érythème scarlatiniforme récidivant : 1er examen 11 éosinophiles pour 100 ; 2e examen, 3 jours après, 5 pour 100.

2° Érythème polymorphe récidivant, éosinophiles : 6,8 pour 100.

3° Érythèmes antipyrinique, éosinophiles : 1 pour 100.

4° Purpura de cause inconnue chez un malade alcoolique datant de 6 mois, éosinophiles : 3,1 pour 100 ; 3 mois après (régression des lésions cutanées) 1,5 pour 100.

5° Herpès caménial (érythème et purpura) : éosinophilie légère mais persistante de 4,6 pour 100.

6° Urticaire à la suite de surmenage. 1er examen, polynucléaires : 77,8 ; éosinophiles : 0,3. Dans un deuxième examen, le malade étant guéri, la polynucléose est remplacée par de la mononucléose (44 pour 100) et les éosinophiles remontent à 20 pour 100.

7° Urticaire chronique d'origine gastro-intestinale, éosinophiles : 8,8 pour 100.

8° Érythème rubéolique généralisé de cause inconnue. Présence d'éosinophiles.

Donc éosinophilie inconstante encore.

Dans toutes ces formes, Lerredde a constaté l'existence de cellules altérées à noyau nu, ou de cellules mononucléaires à piqueté acidophile, ou de monucléaires basophiles, ou de polynucléaires à grosses granulations basophiles, et il conclut encore à la théorie sanguine de tous ces érythèmes. « L'intoxication, dit-il, agit directement sur les cellules endothéliales des capillaires ; la paralysie de ces éléments déterminerait des lésions élémentaires de l'érythème, l'hypérémie, l'œdème et l'hémorragie.

5. *Dermatoses liées à une cause nerveuse.* — 1. *Sclérodermie.* Tschlenoff cite un cas qui s'accompagnait d'éosinophilie, et nous-mêmes avons constaté, une fois, la proportion de 5 pour 100.

2. *Zona.* — Cette affection a été très bien étudiée par Sabrazès et Mathis. La première fois, ces auteurs communiquent le résultat de leurs recherches à la *Société de Biologie* : au début de l'éruption, il y a hyperleucocytose polynucléaire, avec quelquefois éosinophilie : vers la

période d'état, même formule : plus tard hypoleucocytose, puis nouvelle poussée d'hyperleucocytose, parfois avec éosinophilie plus marquée. Dans les vésicules claires, le premier jour, il y a surtout des polynucléaires : plus tard, s'associent de nombreux éosinophiles ; il y a également des bâtonnets de bactéries.

La seconde fois, dans la *Revue de Médecine,* en 1901, ces auteurs confirment leurs conclusions premières et constatent qu'à la période de desquamation et de dessiccation, l'éosinophilie est quelquefois assez notable.

Nous-même, cette année, avons eu l'occasion d'examiner un cas de zona, greffé sur un ictère émotif (salle Sainte-Adélaïde, hôpital de la Conception) : il nous a seulement été donné d'étudier le sang vers la fin de l'ictère et des bulles. Cependant, à cette époque, le sang nous a montré de l'hypopolynucléose et 5 pour 100 d'éosinophiles.

Donc, dans le zona, l'éosinophilie est d'autant plus abondante qu'on s'éloigne de la période aiguë ; pourtant, il existe un fait qui semble choquer les idées que nous avions jusqu'alors : c'est la coexistence d'une polynucléose neutrophile avec l'éosinophilie.

6. *Dermatoses par troubles fonctionnels.* — Il ne nous a pas été donné de recueillir que les observations d'acné de Canon, dans lesquelles il n'y avait pas d'éosinophilie et celles de Zappert dans lesquelles nous trouvons les chiffres de 5,51, 7,77 et 9,47 pour 100. Dans une pyodermite végétante, Hallopeau montre que les éosinophiles étaient continuellement augmentés dans le sang et dans les bulles.

7. *Dermatoses de causes multiples ou inconnues.* — 1. *Psoriasis.* — Canon cite encore 10 cas, et ses chiffres, au point de vue éosinophilique, sont quelquefois normaux, d'autres fois ils atteignent la proportion de 5,69, 6,9, 10,53 et 17 pour 100. Cet auteur constata que l'éosinophilie augmenta d'une façon très manifeste, à la suite du traitement par le goudron et la chrysorobine.

Zappert, après lui, rapporte les taux de 5,23 et 9,88 pour 100 ; puis c'est Tschlenoff qui n'observe qu'un cas, il est vrai, mais dans lequel il existait une éosinophilie abondante.

En France, Lerredde, en 1897, examina 15 sujets, et ses résultats hématologiques ne cadrent guère avec ceux des auteurs précédents : 11 fois, il n'y avait que trois éosinophiles pour 100, et Lerredde ajoute que l'ancienneté des lésions, de même que l'intensité, n'ont paru jouer aucun rôle. Un autre sujet, âgé de 64 ans, ne présentait aucun éosinophile, et un malade seul offrait 6 pour 100 ; mais c'était un intestinal qui venait d'être soumis au traitement pyrogallique intense.

En général, malgré ces observations négatives de Lerredde, le psoriasis s'accompagne d'une éosinophilie légère au taux de 6 à 7 pour 100, comme l'ont trouvé tout dernièrement Carle et Montagard.

2. *Mycosis.* — En janvier 1896, Danlos présente à la *Société Française de Dermatologie* un malade atteint de mycosis et chez lequel le torrent circulatoire roulait 23 éosinophiles pour 100. Dans la peau, l'examen fait par Lerredde ne décela aucun éosinophile.

La même année, en novembre 1896, Danlos fait une

nouvelle communication. La proportion dans le sang est encore plus forte, soit 37 pour 100, et, dans un deuxième examen, ce taux augmente encore : les éosinophiles sont alors 270 fois plus nombreux que chez un sujet sain. Cette fois-ci, le derme en contenait également, mais en nombre modéré.

Hallopeau réduit ces chiffres à 7 pour 100, et enfin Lerredde et Weil, dans 3 cas publiés en 1898 dans les *Archives de Médecine*, n'ont trouvé presque pas d'éosinophiles.

3. *Lichen*. — C'est Lerredde, le 13 juillet 1895, qui donne la première formule sanguine dans cette affection : dans une étude sur le lichen plan à forme bulleuse, il signale une éosinophilie manifeste de 6 pour 100, mais les bulles ne contenaient aucun éosinophile.

En définitive, nous voyons donc que, si l'augmentation acidophile semble caractériser la maladie de Dühring et les formes qui s'en rapprochent, l'éosinophilie pourtant n'en n'existe pas moins, et quelquefois plus abondante dans certaines dermatoses (*pemphigus*, *psoriasis*, *prurigo*, *mycosis*). Cette abondance est indépendante de nombreux facteurs qui, de prime abord, sembleraient jouer un rôle prépondérant, tels que l'intensité, l'étendue ou la chronicité des lésions, car des faits contradictoires à côté de faits positifs semblent enlever toute corrélation.

Si nous jetons un coup d'œil synthétique sur la leucocytose particulière propre à toutes ou presque toutes les affections cutanées, nous constatons un grand fait : c'est que la modification sanguine capitale de celles-ci

consiste dans l'éosinophilie plus ou moins constante ou plus moins intense.

Il semble donc bien difficile d'accepter le signe de Lerredde et Perrin, avec cet exclusivisme absolu de ceux qui l'ont signalé.

Et, d'ailleurs, où commence cette éosinophilie dans la dermatite herpétiforme ou pustuleuse, par exemple? Où finit-elle dans le *pemphigus* ou le *psoriasis* ?

Après l'étude analytique que nous venons d'achever, il est donc naturel de se demander, avec Carle et Montagard, si l'éosinophilie est suffisante pour caractériser une maladie telle que la dermatose de Dühring, « pour rejeter dans le *pemphigus* les cas douteux non éosinophiliques et enfin pour lui adjoindre, au contraire, les cas non moins douteux où la présence des cellules éosinophiles est démontrée ? »

Lerredde lui-même admet, dans un journal allemand, que le cadre des maladies éosinophiliques doit être élargi pour englober le pemphigus foliacé, le pemphigus végétant de Neumann et la dermatite végétante et pustuleuse d'Hallopeau. Dans cette conception, la présence des cellules éosinophiles, expression hématique d'une altération de la moelle osseuse d'origine toxique ou microbienne, caractérisait tout un groupe de lésions cutanées érythémateuses, bulleuses et végétantes, où rentrent dès maintenant les affections ci-dessus dénommées, où d'autres rentrent peut-être déjà, où d'autres rentreront plus tard, suivant le hasard des recherches hématologiques ou des trouvailles cliniques.

« Il est donc bien difficile, continuent les auteurs

lyonnais, d'expliquer l'apparition et le rôle des cellules éosinophiles : tout en reconnaissant que leur origine ostéo-médullaire explique bien des choses, on peut se demander si la dermatite bulleuse herpétiforme, végétante ou pemphigoïde, est le seul mode de réaction de la peau à leur égard. Et même, allant plus loin, on est encore en droit de rechercher s'il n'existe pas quelques rapports entre le nombre des éosinophiles et l'étendue de la lésion cutanée (Canon), son intensité (Rille) ou son degré de chronicité (Zappert). »

L'hypothèse de Lerredde est donc loin d'être définitive.

* * *

V. — Étude de l'éosinophile dans les affections parasitaires.

On peut dire, par anticipation, que la formule hémoleucocytaire de ces affections se traduit, dans la grande majorité des cas, par de l'éosinophilie : mais celle-ci n'est pas d'une constance rigoureuse.

1. ***Kyste hydatique.*** — Il semble que l'oxyphilie acquière ici une réelle valeur diagnostique, malgré l'opinion de Limasset, car il est bien peu d'observations où l'on n'ait pas signalé l'augmentation des acidophiles ; presque tous les auteurs, au contraire, s'accordent à reconnaître qu'elle est très fréquente.

Pendant notre internat dans le service de M. le Dr Vidal (de janvier à juillet 1001) nous eûmes la bonne fortune d'observer, coup sur coup, quatre cas de kystes hydatiques du foie, contrôlés par la laparotomie.

Trois fois, dans des kystes à liquide clair, nous avons rencontré successivement 6 pour 100, 7 pour 100 et 12 pour 100 d'éosinophiles.

Un troisième kyste à liquide clair n'en a décelé que 5 pour 100.

Enfin, un quatrième était suppuré. Les éosinophiles n'étaient que dans la proportion de 2 pour 100.

Deux ans avant nos recherches, Sabrazès, au Congrès de Lille, supposait que le *Tænia echinococcus* devait provoquer de l'éosinophilie à la façon de la trichine et des vers intestinaux, dont on avait déjà signalé les effets sur le sang. Effectivement, Tuffier, en 1891, rapporte une observation de kyste hydatique du poumon avec une éosinophilie peu abondante, il est vrai (5 pour 100), mais manifeste pourtant.

La même année, Memmi, au Congrès de Pise, fait les mêmes remarques. Chez douze porteurs de kystes hydatiques, il a observé 12 fois une éosinophilie variant de 7 à 20 pour 100. Memmi attache une grande importance diagnostique à ces constatations, puisque les éosinophiles faisaient défaut chez deux individus porteurs de tumeurs simulant des kystes.

Un mois plus tard, à la *Société de biologie*, Dargein et Tribondeau étudient à Rochefort un cas de kyste hydatique très difficile à diagnostiquer et dont la ponction avait été négative ; l'examen du sang montra 12 pour 100 d'éosinophiles, avec diminution des polynucléaires neutrophiles. Ces auteurs insistent beaucoup sur l'importance de ces examens pour le diagnostic des tumeurs du foie. Enfin, tout récemment encore (août 1892), Frederici,

dans deux cas, signale une éosinophilie manifeste qui disparut après la laparotomie. Il retrouva également l'augmentation des acidophiles chez des lapins atteints de coccidiose.

Cette éosinophilie varie, en général, dans les limites de 6 à 12 pour 100; quelquefois cependant, elle est beaucoup plus abondante. Nous avons vu que Memmi a trouvé la proportion de 7 à 20 pour 100; Achard et Clerc, dans une observation, ont signalé jusqu'à 40 pour 100. Comme il est facile de s'en convaincre, éosinophilie semble donc synonyme de kyste hydatique. Il ne faudrait pourtant pas exagérer la valeur de ce signe : outre qu'il peut faire défaut, puisqu'il manquait dans un cas personnel, dans un autre de Besançon et Weil, dans un troisième de Gouraud, et dans plusieurs de Launois et Weil (1902), il peut quelquefois tromper sur la nature de l'affection. Dargein et Tribaudeau disent par exemple que l'éosinophilie écartera toute idée de sarcome. Or, nous savons, précisément depuis les recherches de Donati (cité par ces auteurs), que l'éosinophilie n'est pas rare ou qu'elle peut se rencontrer dans cette affection. Par conséquent, l'afflux acidophile dans le sang ne suffirait pas pour écarter toute idée de tumeur maligne.

Qu'il nous soit permis, en terminant ce paragraphe, de faire de sérieuses réserves sur le cas examiné par Besançon et Weil, car leur malade porteur de kyste hydatique avait depuis la veille une bronchite aiguë, avec fièvre de 38°,2, affection qui devait nécessairement faire varier la formule hémoleucocytaire.

2. *Ténioïdes.* — Bucklers, en 1894, a pratiqué plu-

sieurs examens de sang chez des individus porteurs de tænias et voici ses conclusions : dans un cas de tænia solium, le taux des éosinophiles était de 8,75 pour 100, et dans deux autres de tænia saginata, il était respectivement de 5,5 et de 5 pour 100 ; un dernier cas ne lui a révélé qu'un pourcentage normal.

Cette éosinophilie, pour Achard et Lœper, ne serait pas constante ; en tous cas, d'après les résultats de Bucklers, elle est peu abondante. Cependant, Leichtenstein (cité par Erlich) aurait trouvé jusqu'à 34 pour 100 d'éosinophiles, chez un porteur de tænia mediocanellata, et Limasset 26 pour 100. Celui-ci rapporte 16 observations dans lesquelles la proposition d'éosinophiles était toujours supérieure à la normale. Le tænia botriocéphale, d'après Schaumann, produirait rarement l'augmentation acidophile.

Achard et Lœper, à la *Société médicale des hôpitaux* (13 juillet 1900) rapportent le cas d'une femme de 50 ans atteinte de tumeurs sous-cutanées multiples constituées par des kystes renfermant des têtes de tænia solium ; c'était un cas de ladrerie dans lequel le taux des éosinophiles s'élevait à 11 pour 100, sans leucocytose totale (5,900).

Limasset, dans un second cas de ladrerie, n'a rencontré que 5 pour 100 ; il en était de même dans un autre cas rapporté le 7 novembre 1902 à la *Société médicale des hôpitaux* par Launois et Weil : l'éosinophile était de 5 pour 100 et disparut lors de la guérison des tumeurs ladriques, et enfin Marie et Guillain ont vu manquer cette éosinophilie dans un dernier cas de ladrerie humaine généralisée.

En somme, la réaction leucocytaire produite par les tænioïdes se signe par une légère leucocytose, le plus souvent absente (Weil), et par une éosinophilie assez constante et souvent abondante.

Nématoïdes.— I. *Ankylostome duodénal.* C'est la première affection parasitaire dans laquelle l'oxyphilie fut, pour la première fois, signalée par Muller et Rieder en 1891. Chez deux sujets, ces auteurs constatèrent une proportion d'éosinophiles atteignant 8,2 et 9,7 pour 100.

Après eux, Zappert, en 1893, rencontre un taux beaucoup plus élevé, soit 17 pour 100.

Mais cette élévation peut être encore plus considérable, puisque Leichstenstein a trouvé jusqu'à 72 pour 100.

Bucklers rapporte 7 cas d'ankylostomasie, et voici quels sont ses résultats : deux fois, il n'a rencontré que 4 éosinophiles pour 100, mais ces deux examens coïncidaient avec la sortie des parasites (Obs. II et VII); puis, successivement, il a noté les chiffres de 10,4 (Obs. V), 15,38 (Obs. IV), 16 (Obs. I), 21 (Obs. III) et enfin 53,6 (Obs. VI) pour 100.

Ainsi donc, l'ankylostomasie s'accompagne toujours d'éosinophilie, variant, le plus souvent, de 8 à 20 pour 100, et pouvant atteindre jusqu'à 72 pour 100. Cette affection se caractérise quelquefois mais rarement, d'une leucocytose totale moyenne, variant de 12 à 15000 globules blancs.

II. *Ascaris lombricoïdes.* — Bucklers n'a pas trouvé de leucocytose, mais une éosinophilie de 7,2 et de 8,5 pour 100.

Par contre, Schultze, chez un chien porteur de 12 as-

carides, a obtenu 64 000 leucocytes, proportion ramenée à la normale sitôt après l'expulsion des vers.

Besançon et Labbé n'ont pas retrouvé cette grande augmentation totale, mais une éosinophilie de 6 pour 100. Enfin, Limasset fait les mêmes remarques et ne constate pas d'éosinophilie dans trois cas successifs. Chaque fois, les acidophiles atteignaient à peine 3 pour 100. Weil, chez un malade convalescent de pneumonie franche, fait les mêmes constatations.

En somme, l'éosinophilie paraît beaucoup moins importante dans cette affection, et si Bucklers a pu rencontrer jusqu'à 19 pour 100, en général la proportion est beaucoup moins élevée ; le plus souvent, les éosinophiles ne varient pas sur l'état physiologique.

3. *Oxyures.* — Limasset nie l'éosinophilie dans cette affection parasitaire ; mais Weill, dans des observations inédites, signale les chiffres de 4 et 5 pour 100 et Bucklers celui de 16 pour 100. A propos de ce cas, Limasset fait remarquer que cette augmentation est « d'autant plus intéressante à noter que tout symptôme, tout accident nerveux est rare au cours de cette helminthiase ».

D'après Bucklers, l'anguillule stercorale produirait une oxyphilie de 13 pour 100.

Pour Brown, la *trichinose* s'accompagne d'une leucocytose très abondante (20 000) et d'une éosinophilie souvent considérable que la leucémie n'arrive pas à dépasser (68 pour 100). L'auteur anglais insiste beaucoup sur ces constatations pour établir le diagnostic dans les cas douteux. Howard n'aurait pas rencontré dans un cas mortel cette éosinophilie sanguine dont parle Brown ;

mais par contre, les muscles atteints par la trichine renfermaient une quantité considérable d'oxyphiles.

Les examens hématologiques dans cette affection sont rares : toutefois, nous avons pu découvrir encore l'observation d'un Américain, Patek. Celui-ci rapporte, en effet, en 1901, le cas d'un jeune homme de 21 ans qui avait mangé du porc insuffisamment cuit : bientôt survinrent des troubles gastro-intestinaux et des douleurs musculaires intenses. Les salaisons du porc montraient des trichines, et le sang, examiné à une période avancée, décelait une éosinophilie de 30 pour 100, chiffre qui, pour Patek, est considérable, mais qui n'arrive pas même à la moitié de celui qu'observa Brown.

Quoi qu'il en soit, il résulte de ces faits (les seuls qui soient arrivés à notre connaissance) que la trichine agit d'une façon intensive sur le système hématopoïétique et, en particulier, sur l'élément acidophile de la moelle osseuse.

4. ***Filariose.*** — Guland, le 5 avril 1902, semble avoir signalé, le premier, que la filariose s'accompagne d'éosinophilie. Ses chiffres ont varié entre 4 et 8 pour 100 ; dans un cas même, ils s'élevaient à 17 pour 100 ; en général, il coexiste une légère hyperleucocytose. Fait curieux et bien en rapport avec l'action du parasite, les éosinophiles augmentaient pendant la nuit, au moment précis où les filaires apparaissaient dans le sang.

Quelques jours après (10 mai 1902), dans le même journal anglais, Coles a trouvé dans le sang de porteurs de filaires un grand nombre d'éosinophiles, au taux moyen de 8 pour 100 en général. Cet auteur signale encore une

éosinophilie notable dans *Bilharzia hœmatobia,* et il conclut, à la suite de ces constatations, que les deux maladies doivent être rapprochées.

Tout récemment encore, à la *Société de biologie* (25 octobre 1902), Remliger communique des résultats identiques et trouve une éosinophilie notable de 19 pour 100. Non seulement il remarqua une augmentation considérable des oxyphiles, mais encore il nota des détails intéressants sur lesquels il nous faut insister. Dans chaque éosinophile, le nombre des granulations était de beaucoup supérieur à celui qu'il est habituel de rencontrer. La confluence était telle que tout essai de numération était impossible. Le protoplasma paraissait avoir complètement disparu ; autour du noyau, coloré en bleu par la thionine, on ne voyait que des granulations colorées en rouge-violet. La périphérie du globule présentait souvent des aspérités formées par des saillies de granulations, et l'aspect général pouvait être comparé à celui d'une mûre ou encore à celui d'une boule épineuse. Détail plus intéressant encore, en un grand nombre de points, des granulations aberrantes paraissaient avoir rompu l'enveloppe protoplasmique et s'éparpillaient en désordre autour du leucocyte ; au lieu d'une teinte rouge violacée, elles présentaient alors une coloration d'un rouge beaucoup plus pur et plus vif.

Remlinger ajoute : « Par quel mécanisme ces parasites engendrent-ils l'éosinophilie ? Nous devons malheureusement avouer notre ignorance complète sur ce point. » L'auteur constate donc des faits sans essayer d'en donner une interprétation pathogénique. Nous n'insisterons pas sur le dernier point d'interrogation posé, car nous verrons

dans notre troisième partie qu'il est assez aisé, à notre avis, d'expliquer le pourquoi de cette éosinophilie ; nous retiendrons seulement combien les faits d'éparpillement des granulations constatés par Remliger plaident en faveur de l'hypothèse que nous avons émise sur l'essaimage des granulations oxyphiles. Cet éparpillement est ici particulièrement instructif, car il survient chez des leucocytes que nous pourrions appeler « en pleine activité secrétoire » et qui, plus que les autres, renfermaient les corpuscules γ, preuve indéniable de l'individualité de ces derniers.

Enfin, en décembre 1902, toujours à la même Société, il se fait, dans la même séance, deux communications, l'une de Vaquez et Clerc, et l'autre de Sicard et Blois. Dans un cas de filariose humaine, les premiers ont trouvé 7,5 à 10 éosinophiles pour 100 ; les seconds 10 et 12 pour 100, sans modification globale quantitative des leucocytes ou des globules rouges.

Comme Juland, Vaquez et Clerc, ils ont remarqué que l'éosinophilie était plus accentuée la nuit, au moment de l'apparition des embryons et diminuait pendant l'état de veille, période où les embryons disparaissent.

5. ***Cas mixtes.*** — C'est encore à Bucklers que nous devons l'étude du sang dans les cas mixtes. On peut dire, d'ailleurs, que c'est à cet auteur que nous devons les meilleures formules leucocytaires dans les affections parasitaires.

Il a recherché les modifications sanguines chez des gens porteurs de double ou triple parasitisme. Chez un homme ayant une association de *tænia saginata* et de *tricocephalus dispar*, il a trouvé 12 pour 100 d'éosinophiles.

chez un autre (*tricocephalus* et *ascaris*) 4,6 pour 100 ; chez un troisième (*ascaris* et *oxyures*) 19,31 pour 100 ; un quatrième malade, porteur d'ankylostome et d'anguillules, présentait 15 pour 100 leucocytes granuleux. Enfin, dans un cas combiné d'oxyures, d'ascaris et de tricocéphales, il trouva 8,69 éosinophiles pour 100.

Nous dirons donc, en résumé, que toutes ou presque toutes les affections parasitaires se caractérisent par une éosinophilie d'intensité variable, le plus souvent faible, mais, quelquefois, très intense. Et nous ajouterons, avec Launois et Weil, que sa présence seule a une valeur diagnostique, mais que son absence ne saurait faire rejeter l'existence d'un parasitisme. Rarement cette leucocytose qualitative s'est accompagnée d'une leucocytose quantitative.

Manquant rarement dans les kystes hydatiques, encore plus rarement dans l'ankylostomasie, dans la filariose et la trichinose, cette éosinophilie est seulement assez fréquente pour les tænias, oxyures et ascaris.

Mais elle est influencée par de nombreuses causes étrangères. C'est ainsi que, chez un porteur de tænias, une blennorragie fit monter le taux des éosinophiles à 25 pour 100, et Limasset, qui rapporte ce cas, incline à penser que ce chiffre élevé serait peut-être bien plus le fait du gonocoque que du parasite. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet, à propos de l'éosinophilie locale.

De même, la pneumonie fait baisser considérablement la proportion des oxyphiles. A ce sujet, Leichsteintein cite un cas très intéressant : ankylostomasie avec 72 pour 100 d'éosinophiles : survient une pneumonie, ceux-ci tombent

à 6 ou 7 pour 100 ; après la défervescence, ils remontent à 54 pour 100 et enfin atteignent la normale — 4 pour 100 — après le rejet des parasites. Ces réactions diverses n'ont rien qui doivent nous étonner ; nous verrons que la réaction hémoleucocytaire de la pneumomie est à ce point intense qu'elle imprime sa formule à toutes les affections que complique cet état-là. Limasset cite encore une observation de Weil, dans laquelle un pneumonique, deux jours après la crise, rejette un ascaris ; il n'y avait à ce moment aucun éosinophile dans le sang.

Un porteur d'ascaris, dont la maladie évoluait au milieu de symptômes fébriles dus à l'appendicite, n'avait que 1,5 éosinophiles pour 100 dans le torrent circulatoire.

On peut donc dire avec Limasset : « que les infections aiguës bactériennes exercent sur l'éosinophilie helmintique la même chimiotaxie négative que sur l'éosinophilie normale. » Nous ajouterons plus exactement qu'il n'existe pas d'éosinophilie helminthique ou normale. Il n'y a que des éosinophiles dans le sang physiologique et les poisons microbiens exercent une action chimiotaxique négative sur la cellule acidophile de la moelle osseuse, malgré l'action positive que peut avoir sur elle le virus parasitaire.

Nous disons virus, car il est bien certain que le parasite ne saurait agir autrement que par les substances particulières qu'il sécrète, et quand on dit que les affections parasitaires retentissent sur le système hématopoiétique, il faut entendre que celle-ci est mise en jeu tout simplement par les poisons animaux capables de modifier le milieu sanguin. Le rôle présumé de la cellule éosinophile ne serait

donc pas un rôle phagocytaire ; il consisterait plutôt à modifier le chimisme du sang. Une fois de plus, il faut donc constater les propriétés spéciales de cette cellule que nous voyons s'individualiser à chaque instant et d'une façon si parfaite.

Disons enfin, pour terminer, que cette éosinophilie du parasitisme n'est fonction ni des accidents provoqués par les vers, ni de la durée plus ou moins longue de l'infection, et, sitôt l'organisme vivant disparu, les leucocytes reviennent à la normale peu de temps après.

*
* *

VI. — Étude de l'éosinophile dans les intoxications.

L'étude des réactions leucocytaires dans les intoxications est très intéressante, car elle nous apprend que celles-ci s'accompagnent, la plupart du temps, d'une éosinophilie assez considérable.

L'injection de tuberculine provoque, en général, une réaction leucocytaire intense, caractérisée par de la polynucléose, puis de l'éosinophilie.

Pendant longtemps, on a cru que la tuberculine déterminait d'emblée et primitivement cette augmentation de cellules éosinophiles, mais Botkin, en 1892, à la suite des nombreuses recherches; a démontré qu'elle était plus tardive et survenait après la ponynucléose vers la fin de la réaction hématopoiétique.

Zappert, en 1893, puis Erlich et Lazarus, en 1898, ont fait les mêmes remarques. L'injection de tuberculine s'accompagne d'un stade fébrile très net caractérisé par une

polynucléose abondante ; à cette période succède une mononucléose, comme l'a montré Botkin, et enfin, après ces deux formules, quand l'apyrexie est complète, survient la phase éosinophilique.

Celle-ci peut être considérable et s'élever à 50 pour 100 ; Zappert a compté une fois jusqu'à 3 220 éosinophiles par millimètre cube et Grawitz, trois semaines après une série d'injections, a constaté le chiffre énorme de 41 000 leucocytes éosinophiles sur 45 000 globules blancs, ce qui représente en pourcentage le chiffre le plus formidable que l'on ait constaté, c'est-à-dire 91,11 pour 100.

Du reste, chez les tuberculeux ordinaires, l'oxyphilie apparaît, d'après les démonstrations de Bettmann, pendant le traitement par la tuberculine.

Une injection de nitrobenzol, au contraire, comme l'a vu Liedenthal, produisant une diminution du nombre des leucocytes acidophiles, prouve bien que ce globule possède des propriétés protoplasmiques spéciales et qu'il peut être attiré ou repoussé par certaines substances.

D'après Robert Lœwy et Paris, l'éosinophilie subirait encore des variations pendant l'*anesthésie au chloroforme*. Ces auteurs ont entrepris, en 1902, sur l'homme, de nombreuses recherches sur les modifications du sang sous le sommeil chloroformique ; ils ont opéré sur des sujets porteurs de kystes, de fibromes, affections qui ne se traduisent par aucune réaction leucocytaire, puis sur l'animal (chien, lapin, cobaye). Il résulte de leurs travaux que l'anesthésie au chloroforme se traduit par une polynucléose neutrophile qui commence au début de

l'anesthésie et atteint son maximum 24 heures après. Le nombre des éosinophiles varie en sens inverse. C'est au moment où les polynucléaires neutrophiles sont en nombre plus grand que les polynucléaires éosinophiles diminuent. La fin de la réaction n'est pas marquée par de l'éosinophilie ; les leucocytes reviennent simplement à la normale, mais très lentement, puisque, 48 heures après, on trouve à peine le chiffre de 0,3 pour 100.

Iodure de potassium. — Quelquefois, la seule absorption de ce corps s'accompagne d'une notable augmentation acidophile, comme l'a observé Lerredde; mais celle-ci ne se signe pas toujours par une telle formule ; elle est inconstante.

Camphre. — L'intoxication par le camphre se traduit quelquefois par de l'éosinophilie. Von Noorden, par exemple, examinant deux chlorotiques intoxiquées par le camphre, a rencontré une éosinophilie de 20 pour 100. Nous disons « quelquefois », car von Noorden ne l'a pas rencontrée dans d'autres cas. Lerredde et Lœper, dans leur article sur l' « *Équilibre leucocytaire* », ajoutent, à propos de ces cas : « Cette inconstance prouve que l'éosinophilie n'est pas seulement fonction de la nature du corps toxique ingéré, mais aussi de la sensibilité du milieu sanguin chez l'individu. » Évidemment !

Morphine. Ether. — Chez trois malades, intoxiqués de longue date, Achard et Loeper ont noté la leucopénie et l'hypopolynucléose ; une seule fois, il y avait inversion de la formule et un certain degré d'éosinophilie.

Antipyrine. — Ces mêmes auteurs ont encore constaté que l'intoxication par ce corps produisait une leu-

cocytose assez marquée, par augmentation des polynucléaires (72 pour 100) avec éosinophilie terminale à la fin de la maladie.

Mercure. — De même, dans deux cas d'hydrargyrisme aigu, l'un cutané, l'autre digestif, ils ont trouvé une leucocytose polynucléaire abondante, avec éosinophilie tardive marquée (8 à 12 pour 100). Besançon et Labbé, dans un érythème généralisé, provoqué, chez un nourrisson, par une ingestion de calomel, ont trouvé 6 pour 100 d'éosinophiles à la période aiguë, et 14 pour 100 à la période de déclin de la maladie.

Erythème picrique. — Achard et Lœper ont publié un cas d'intoxication par ce corps, qui s'accompagnait d'une éruption cutanée assez considérable, avec notable éosinophilie.

Oxyde de carbone. — Carrière a signalé à la *Société de Biologie* l'éosinophilie dans cet empoisonnement. Notons, en passant, que l'examen du sang de M. Zola n'a pas confirmé ces résultats.

L'étude du sang dans *l'alcoolisme* a donné des résultats inconstants. Pourtant, d'après les recherches de Lœper, la polynucléose est constante dans l'intoxication aiguë : au contraire, dans l'intoxication chronique, la mononucléose est à ce point intense qu'elle peut produire une inversion de formule ; mais, souvent aussi, il existe de l'éosinophilie.

Ictère. — Les variations sanguines dans l'ictère ont été recherchées, d'une façon systématique, par Achard et Lœper, en 1901, sur 24 cas différents. A la même date, nous avions pensé, sur les conseils de M. le Pr Oddo,

faire notre Thèse inaugurale sur ce sujet et nos recherches n'ont été interrompues qu'après lecture des travaux des auteurs parisiens ; nos conclusions, du reste, étaient à quelque chose près identiques aux leurs.

Il résulte de leurs recherches et des nôtres que la colique hépatique, ainsi que l'ictère catarrhal s'accompagne quelquefois d'une éosinophilie terminale, mais faible. Dans un cas de cirrhose hypertrophique (salle Aillaud, Hôtel-Dieu), nous avons noté jusqu'à 8 pour 100 d'éosinophiles.

Disons, en terminant, que l'oxyphilie a encore été signalée par V. Jacks à la suite d'absorption de *phosphore et de nucléine,* et qu'on l'a constatée après des *injections de sérums antitoxiques*. Enfin, tout récemment, Simonin (*Soc. méd. des hôp. de Paris,* 20 février 1903) vient de rapporter un cas d'intoxication par *injection accidentelle de benzine* qui provoqua une éruption prurigineuses polymorphe composée de macules, de papules, de placards érythémateux, de sugillations hémorragiques. L'examen du sang démontra une prédominance peu marquée des polynucléaires et une éosinophilie de 25 pour 100. Du reste l'intoxication fut peu intense (15 grammes de benzine) et le malade se rétablit promptement.

On voit donc que la plupart des intoxications provoquent, à des degrés divers, dans le torrent circulatoire, un appel inusité d'éosinophiles; mais cette augmentation ne paraît pas directement en rapport avec la nature du poison, mais avec le caractère aigu ou chronique de l'intoxication.

Dans les *Intoxications expérimentales,* Carrière a

trouvé que les éosinophiles subissent des pouvoirs d'augmentation avec les poisons microbiens et minéraux, mais il se fait une accoutumance assez rapide et l'éosinophilie ne se produit plus.

De même, Achard et Lœper, en 1901, ont fait de nombreuses expériences à ce sujet, et leurs conclusions sont que la formule leucocytaire paraît indépendante de la nature du virus : elle dépend, au contraire, de la façon dont s'accomplissent les réactions de l'organisme à l'infection.

Le *venin des serpents* détermine des leucocytoses bien décrites par Auché et Vaillant-Hobins : ces auteurs ont noté, entre parenthèses, que les éosinophiles diminuent de nombre pendant la période d'hyperleucocytose et qu'ils augmentent, pour revenir à la normale et quelquefois la dépasser un peu, lorsque les polynucléaires redeviennent eux-mêmes normaux.

Dans l'*intoxication hydatique*, Memmi a pu reproduire expérimentalement l'oxyphilie qu'il avait cliniquement constatée ; mais Besançon et Weil ont inoculé le liquide d'un kyste hydatique à quatre cobayes sans obtenir de réaction acidophile.

De même, Achard et Lœper, ayant injecté, dans le péritoine de souris, des tumeurs provenant d'un cas de *ladrerie*, n'ont constaté qu'une proportion normale d'éosinophiles, soit 3 pour 100.

Enfin, Besançon et Weil (in Thèse de Limasset) ont essayé, à leur tour, des inoculations de liquide hydatique, et jamais ils n'ont obtenu une augmentation des leucocytes α. Avec des pulpes glycérinées de tænias, Weil a eu également des résultats négatifs.

En somme, s'il est aisé de déterminer, dans l'organisme animal, des leucocytoses polynucléaires, il est beaucoup plus difficile de reproduire des leucocytoses éosinophiliques. D'ailleurs, nous savons que, le plus souvent, l'expérimentation concorde très mal avec la clinique. Y a-t-il lieu d'en être surpris? Assurément non, car l'animal semble être infiniment moins sensible que l'homme à certaines substances toxiques ; parmi les animaux, du reste, certains sont plus sensibles les uns que les autres et même, chez l'homme, il faut faire la part dans les différenciations réactionnelles de certains facteurs importants, tels que des prédispositions phylogéniques ou des susceptibilités idiosyncrasiques.

*
* *

VII. — Étude de l'éosinophile dans quelques autres affections.

Menstruation et grossesse. — Neisser affirme l'existence des éosinophiles au moment des époques menstruelles ; il y aurait même quelquefois éosinophilie ; mais Zappert cite 10 cas où elle faisait complètement défaut.

Pour Hayem, la menstruation produit une augmentation de 2 à 3 000 leucocytes par millimètre cube, et cette leucocytose est une polynucléose. Lœper, de son côté, a vu survenir, à la fin de la crise menstruelle, une hypoleucocytose assez marquée avec une éosinophilie notable.

Nous nous sommes livré nous-même à un petit travail de synthèse sur 15 cas et voici quels ont été nos résultats :

10 fois, nous avons trouvé un pourcentage normal, avant et pendant les menstrues. Deux fois, les éosinophiles atteignaient 4 pour 100 vers la fin des menstrues, et, dans deux observations, nous les avons vus augmenter depuis le commencement jusqu'à la fin, depuis 2 à 3 pour 100 jusqu'à 5 pour 100, pour revenir à la normale quelques jours après.

La grossesse n'augmente pas le taux des éosinophiles ; on sait d'ailleurs que cet état physiologique s'accompagne souvent de leucocytose quantitative sans grande modification de l'équilibre leucocytaire (voir à ce propos le travail de Zangemeister et Wagner, *Deustch. med. Woch.*, 27 juillet 1902). Nos camarades Benoît et Rouslacroix, internes des hôpitaux, viennent de reprendre cette étude, et voici le résultat de leurs recherches qu'ils ont bien voulu nous communiquer. Ils sont en concordance parfaite avec tous les auteurs pour constater que la grossesse ne produit pas un grand changement dans le taux globulaire. Dans l'accouchement normal, le nombre des éosinophiles s'abaisse, pendant le travail, au-dessous de 1 pour 100. Il s'élève ensuite progressivement, atteint de 3 ou 4 pour 100 le 10ᵉ jour après la délivrance. Dans un cas d'avortement au 5ᵉ mois, chez une jeune femme très anémique (2 170 000 avant le travail, 1 860 000 après la délivrance), les éosinophiles ont atteint 11 pour 100 le 12ᵉ jour après l'accouchement. En tous cas, l'éosinophilie ou plutôt l'augmentation des oxyphiles commence lorsque cesse la polynucléose physiologique.

Affections ganglionnaires. — Dans les affections portant sur les ganglions, on a signalé souvent l'augmentation

des éosinophiles. Nous avons vu qu'Achard et Lœper avaient rapporté les chiffres de 16 pour 100 dans un cas d'adénie. Avant eux, Widal et Lesné avaient déjà signalé que l'oxyphilie est souvent constatée au cours de cette affection, où elle peut atteindre jusqu'à 20 à 25 pour 100 : enfin Milian fait encore les mêmes constatations, ainsi qu'Achard (« *Nouveaux procédés d'exploration* »).

De même, Sabrazès rencontre l'éosinophilie chez des malades porteurs de tumeurs adénoïdes.

Enfin, nous l'avons rencontrée dans le lymphadénome ; dans le lymphosarcome, Reinbach a signalé 60 000 oxyphiles par millimètre cube.

On peut dire, avec Achard : « que toutes les affections ganglionnaires, quelles qu'elles soient, s'accompagnent, à un certain moment de leur évolution, d'une éosinophilie assez prononcée. Il en est de même des maladies qui retentissent plus particulièrement sur les organes lymphoïdes, rate et follicules intestinaux ». Nous verrons plus tard si la reviviscence myélogène en territoire lymphatique suffit à expliquer ces constatations en apparence paradoxales.

La rage. — Friedrich, en 1869, avait déjà montré la leucocytose quantitative de la rage sans rien dire de la leucocytose qualitative. Courmont et Lesieur ont constaté qu'il s'agit de polynucléose pendant presque tout le cours de la maladie, que les éosinophiles réapparaissent à la fin sans oxyphilie bien marquée.

*
* *

L'analyse minutieuse de tous ces faits disparates jus-

tifie donc pleinement l'appellation placée en tête de ce chapitre : *Eosinophilie hématique*. Il est manifeste que, sous certaines influences, il se produit une augmentation souvent considérable des oxyphiles, et l'on peut dire, comme conclusion, qu'il existe réellement une leucocytose éosinophilique.

Nous sommes trop habitués, quand on parle de leucocytose, à ne considérer que la polynucléose neutrophile ou la mononucléose ; l'éosinophilie semble, à côté de celle-ci, beaucoup moins importante, et il a fallu le talent de Levaditi pour établir qu'il existe aussi une mastzelleuleucocytose. Cela provient évidemment de la rareté relative de ces leucocytoses et surtout de la difficulté très grande de les interpréter. Nous ne discuterons pas ici ce dernier point ; qu'il nous suffise de constater un fait et d'y insister : c'est l'existence de l'éosinophilie.

Cette leucocytose est bien particulière, bien spéciale, absolument indépendante de celles que produisent les autres variétés leucocytaires et n'ayant, à notre avis, avec elles, aucun rapport.

Il nous faut, à la fin de cette étude, résoudre trois questions : 1° dans quelles circonstances et comment apparaît l'éosinophilie ; 2° quelle valeur possède-t-elle pour le diagnostic et 3° pour le pronostic des maladies qu'elle signe.

1° *Comment se produit l'éosinophilie*. — C'est toujours ou presque toujours lorsque le polynucléaire neutrophile diminue dans le sang ou, mieux, lorsqu'il n'augmente pas, que l'oxyphilie fait son apparition. Cet antagonisme des deux globules blancs est, en effet, des plus faciles à constater. Dans les états infectieux, par exemple, la polynu-

cléose, règle presque invariable, n'admet jamais l'éosinophilie ; au contraire, quand celle-ci se montre, c'est que l'autre a disparu. Si la maladie se caractérise par de la mononucléose, il n'en est plus tout à fait, ainsi et souvent, comme l'a montré Weil, l'éosinophilie se maintient au taux habituel, pendant presque toute la durée d'une variole. Dans la fièvre typhoïde, Picchi et Pieraccini n'ont-ils pas signalé l'absence de l'oxyphile au stade polynucléose ? A la deuxième période (mononucléose) par contre, celui-ci reparaît dans le sang, alors que s'efface le neutrophile. N'en est-il pas ainsi également dans la coqueluche, dans les oreillons, où la formule se caractérise par l'augmentation des types mononucléés ?

Dans les affections suppuratives ou dans les phlegmasies franches, le fait est encore plus manifeste.

Il est donc prouvé que les deux termes neutrophile et acidophile sont tout à fait différents : ces deux leucocytes n'ont entre eux qu'un rapport de voisinage dans le sang, et pas davantage ; ce sont deux formes absolument distinctes l'une de l'autre. Il ne faudrait pourtant pas exagérer la portée de cette donnée si importante. S'ensuit-il qu'il y ait toujours diminution des neutrophiles lorsque apparaît l'éosinophilie ? Assurément non. Dans les maladies cutanées, par exemple, le leucocyte polymorphe diminue quelquefois ; mais, en général, ces affections influencent peu le polynucléaire et jamais, dans tous les cas, elles ne produisent son augmentation, à moins que des infections hétérogènes et de nature connue ne viennent déterminer des inflammations au niveau des lésions superficielles. Dans la leucémie elle-même, que voyons-nous ? On peut

rencontrer dans ce complexus hématique les formules les plus bizarres, mais, le plus souvent aussi, une augmentation du chiffre total des globules blancs, c'est-à-dire leucocytose quantitative, sans augmentation du nombre relatif de ceux-ci, c'est-à-dire sans leucocytose qualitative. Or, lorsqu'il y a éosinophilie, et même quand les oxyphiles sont en proportion normale, les polynucléaires sont en moindre quantité : les myélocytes viennent intervertir la formule, mais le pourcentage des polymorphes neutrophiles est souvent au-dessous du taux habituel.

En un mot, on pourrait traduire métaphoriquement cet antagonisme en disant que le polynucléaire éosinophile et le polynucléaire neutrophile ne sont pas faits pour s'entendre.

2° *Valeur diagnostique de l'éosinophilie.* — S'il en est ainsi, si l'oxyphile peut déterminer sa leucocytose à lui, sous certaines influences, sa présence, en quantité anormale dans le sang doit servir à caractériser des affections particulières. Il est incontestable, en effet, que la dénomination de leucocytose éosinophile éveille immédiatement dans l'esprit l'idée de deux états morbides : les maladies cutanées et les maladies parasitaires. En dehors de ces deux grands groupes, il semble bien difficile de saisir au premier abord le lien qui paraît rattacher les autres affections dans lesquelles l'acidophile ne disparaît pas ou même subit une augmentation momentanée.

Nous avons vu que presque toutes les dermatoses se traduisaient par de l'éosinophilie ; il en est de même pour le parasitisme vermineux. Il s'ensuit que, lorsque, dans le sang, on trouvera l'augmentation des oxyphiles en

dehors de tout processus aigu, on pourra porter le diagnostic, à peu près certain, de l'une ou de l'autre de ces deux affections. Mais la réciproque est loin d'être vraie, et parce qu'il existera dans le torrent circulatoire un pourcentage normal, on n'est pas en droit de rejeter le diagnostic de l'une ou de l'autre, car souvent les altérations de la peau et les caractères cliniques sont suffisamment manifestes, la présence de l'ankylostome ou de l'échinococcus est indéniable et cependant les réactions hématopoiétiques sont nulles.

Si donc l'éosinophilie est un fait constant dans ces deux catégories de maladies, elle n'en souffre pas moins des degrés, depuis les chiffres de 90, 70, 50, 30 éosinophiles pour 100, jusqu'à ceux de 7, 6, 4 pour 100, jusqu'à la formule physiologique. Qu'est-ce à dire? Qu'il paraît tout simplement y avoir un rapport entre l'intensité de l'affection, peut-être même l'étendue, peut-être encore son évolution lente et rapide, et le nombre des acidophiles. Un rapport qui semble encore plus certain, c'est celui qui paraît exister, celui qui doit certainement exister entre la qualité, l'essence et la nature même des substances provocatrices de l'éosinophilie. Ne voit-on pas, en effet, les maladies bulleuses s'accompagner toujours d'une quantité exagérée de leucocytes. Dans les autres dermatoses, au contraire, ils sont beaucoup moins abondants et souvent absents.

Tout ce que nous disons-là peut se répéter pour les affections parasitaires : l'ankylostomasie, le kyste hydatique produisent fréquemment l'éosinophilie ; il n'en est plus de même avec les tænias.

Achard, à propos des maladies cutanées, se demande si l'acidophilie apparaît au début de la maladie, et, dans ce cas, dit-il, elle aurait une tout autre valeur. Nous croyons que cela importe peu : lorsqu'apparaissent les altérations cutanées, c'est bien le début apparent de l'affection ; comment deviner le début réel ? Or, déjà au moment où le diagnostic est porté, on note des proportions exagérées d'oxyphiles, proportions qui, quelquefois, diminuent, mais qui semblent ne pas varier beaucoup dans tout le cours de l'affection. Que l'éosinophilie apparaisse au début ou qu'elle soit plus tardive, qu'importe ? Au point de vue pathogénique, la même cause est en jeu ; elle est toujours l'indice de phénomènes réactionnels produits par des altérations sanguines primitives.

En dehors de ces grands groupes et dans les processus chroniques, la leucocytose éosinophile ne présente aucune valeur diagnostique : nous ajouterons même que le terme de leucocytose est peut-être exagéré. L'acidophile apparaît alors, quelquefois, en quantité supérieure à la normale, le plus souvent en pourcentage physiologique, et la présence de ce globule au taux de 3, 4, 5 pour 100 n'a que la valeur d'un symptôme banal, régi par des règles que nous discuterons ailleurs.

Nous ferons une exception pour la leucémie ; nous avons déjà montré toute l'importance que peut acquérir l'éosinophilie dans cette affection ; nous répéterons seulement qu'il faut savoir l'interpréter.

Nous en arrivons maintenant à la grande classe des états infectieux ou mieux des processus aigus.

A la période d'état, c'est-à-dire à l'acmé de la réac-

tion, l'éosinophile disparaît complètement du sang : quelquefois cependant (rougeole, diphtérie, scarlatine), il persiste en quantité plus ou moins considérable. Nous ne pensons pas que cette persistance suffise à caractériser ces affections, car, dans les formes graves, l'acidophile disparaît tout comme dans les autres états inflammatoires. Nous croyons, au contraire, que cette éosinophilie est bien plutôt en rapport avec le peu d'intensité de la maladie et qu'elle traduit une atteinte moins grave de l'organisme ; c'est dire qu'elle acquiert, dans ces cas particuliers, plus de valeur pour le pronostic que pour le diagnostic.

Quand s'annonce la convalescence, c'est-à-dire au moment de l'apyrexie, le leucocyte granuleux α fait sa réapparition dans le sang, pour produire quelquefois sa leucocytose : il coïncide donc avec la fin de la maladie ; c'est un témoin de la santé, comme on l'a dit très judicieusement, qui permet de diagnostiquer la convalescence.

3° *Valeur de l'éosinophilie pour le pronostic.* — Considérée d'une façon synthétique générale et non pas rapportée à un groupe spécial (les états aigus par exemple), l'augmentation acidophile ou simplement le pourcentage normal de ceux-ci dans les maladies ne sauraient être considérés comme un témoignage de la santé. On comprendrait mal, dans ce cas, la disparition de l'oxyphile coïncidant précisément avec l'issue d'un ankylostome ou d'un oxyure hors de l'organisme ; on saisirait mal que l'on puisse trouver des chiffres de 90 ou 70 acidophiles pour 100 au summum des affections cutanées ; on s'imaginerait difficilement que l'appendicite, même à la

période d'état, puisse s'accompagner d'éosinophilie, ou que les tumeurs malignes puissent la présenter quelquefois ! Que retenir alors, et surtout que conclure de tous ces faits qui paraissent discordants ?

Prenons encore, pour arriver à un résultat, les affections une par une et analysons-les soigneusement.

Les dermatoses traduisent, en somme, un processus qui retentit très légèrement et, pour ainsi dire pas du tout, sur l'état général : les lésions localisées du côté des téguments, quelles que soient les causes qui les engendrent, restent pour ainsi dire toujours localisées, et n'altèrent en rien la santé de l'individu.

Le parasitisme vermineux qui représente peut-être un degré plus grave, à cause de la localisation intestinale de son agent morbide, touche en effet quelquefois plus profondément l'organisme ; mais, le plus souvent, le porteur de tænia, d'oxyure, de vermicule, d'ankylostome et même de kyste hydatique est un individu jouissant d'une santé générale très satisfaisante ; la dernière affection n'est gênante que par les troubles dus au siège de la tumeur et parce que le malade ne peut se débarrasser lui-même physiologiquement de ses parasites, en sorte que l'éosinophilie caractérise deux états qui ne mettent nullement la vie en danger, deux affections en somme très banales.

A la fin des processus aigus, l'oxyphile apparaît encore souvent en grande quantité. Mais, quand le pneumocoque ou le streptocoque sont en pleine virulence, c'est le polynucléaire qui joue le principal rôle, c'est seulement lorsque la défense mobile a débarrassé le terrain des ennemis que l'éosinophile entre en ligne de bataille.

Nous n'appellerons pas ce leucocyte élément de réserve, puisqu'il ne remplit pas ces fonctions dans les maladies cutanées ou parasitaires, mais nous constaterons qu'il n'intervient qu'au moment précis où tout danger semble écarté, c'est-à-dire à une période de non-gravité. Et nous verrons bientôt pourquoi.

Poussons encore plus loin ce rapprochement et voyons ce qui se passe dans certains cas. L'appendicite, par exemple, s'accompagne souvent d'éosinophilie ; mais, comme l'a montré Lœper, c'est, en général, et presque toujours, dans des appendicites torpides, alors, encore une fois, qu'il n'y a à craindre aucun danger ; ce n'est, en tous les cas, jamais à l'acmé de la période aiguë, comme nous l'avons observé nous-même, après plusieurs auteurs. Il est encore vrai qu'à la leucopénie de la fièvre typhoïde, on note la présence des oxyphiles dans le sang ; mais Piecchi et Pierraccini n'ont-ils pas prouvé que cette constance est l'indice de formes atténuées, et qu'au contraire, dans les formes graves, l'acidophile disparaît? De même, dans la diphtérie, la disparition des acidophiles prouve la gravité de la maladie : quand on les constate, au contraire, dans le cours de l'affection, c'est un signe de forme légère, c'est un bon signe.

Nous pourrions multiplier ces exemples, mais à quoi bon ? L'étude des états chroniques nous en fournit encore de nombreux. Disons d'abord que, si la leucocytose oxyphilique est signalée dans les maladies à longue durée, si seulement la présence des leucocytes à granulations α ne fait jamais défaut, c'est qu'en somme on a affaire à des maladies très atténuées, ou plutôt à moindre virulence,

c'est-à-dire des maladies qui n'altèrent l'état général qu'à la longue, par la force des choses et l'incurabilité de l'affection; l'organisme, d'ailleurs, est plus la proie des toxines et des substances sécrétées que des microbes eux-mêmes.

Et cependant il existe encore des degrés dans cette éosinophilie, ou plutôt, l'éosinophile est sujet à de nombreuses variantes. Pourquoi, par exemple, dans les néoplasmes arrivés à la dernière période, les acidophiles font-ils défaut? Pourquoi sont-ils en nombre toujours plus considérable au début de la tuberculose pulmonaire et non à la fin? Pourquoi sont-ils plus constants dans l'asthme, dans la lèpre, etc., sinon parce qu'il s'agit encore d'une gravité moindre, d'affections qui n'intéressent pas directement l'organisme et ne peuvent le menacer souvent que par des complications ou à échéance quelquefois très éloignée.

Au point de vue clinique donc, nous ne dirons plus, avec Achard, que l'éosinophile est le témoin de la santé (nous avons vu que c'était vrai dans quelques cas), *mais qu'il témoigne d'une affection banale ou peu grave, ou d'intensité très atténuée.*

CHAPITRE SECOND

ÉOSINOPHILIE LOCALE

Hors du milieu sanguin, on peut retrouver toutes les variétés leucocytaires depuis le petit lymphocyte jusqu'au grand mononucléaire, en passant par le polymorphe.

Nous n'aurons encore en vue, dans ce chapitre, que ce qui concerne la présence des cellules éosinophiles dans les tissus, dans les liquides ou les diverses sécrétions et excrétions de l'organisme.

I. — Dans les tissus.

Nous nous sommes déjà rendu compte, chemin faisant, en traitant l'éosinophilie sanguine, combien les oxyphiles se rencontraient fréquemment dans les tissus pathologiques (vieux appendices enflammés, tumeurs) : nous n'y reviendrons pas, et nous insisterons sur quelques détails que nous n'avons pas encore fixés.

Dans les *polypes naso-pharyngiens* par exemple, Lœwsky a rencontré une très grande quantité de cellules éosinophiles dans les mailles de tissus fibreux et au milieu d'éléments cellulaires jeunes, embryonnaires. On a encore signalé, dans cette affection, la présence de cristaux inco-

lores, ovoïdes, le plus souvent brisés, et qu'on appelle « cristaux de Charcot ». Nous reviendrons, du reste, sur cette particularité.

Kauter, qui fit une étude très complète du *lymphome*, constata, dans ses recherches histologiques, un nombre, souvent considérable, d'éosinophiles, nombre qu'il n'a pas retrouvé dans d'autres lésions des ganglions lymphatiques.

Neusser a fait les mêmes constatations dans différents tissus pathologiques (sarcome, lipome) et, dans son article fort curieux, il range toutes les maladies à manifestation sanguine éosinophilique sous la dépendance d'une lésion du sympathique.

Plus près de nous, Klein, en 1899, signale encore l'éosinophilie dans les tissus, surtout les tissus néoplasiques, et ses expériences et recherches le conduisent à admettre une théorie bizarre que nous discuterons en temps et lieu, à savoir que la cellule acidophile ne contiendrait autre chose que des débris de globules rouges.

A la *Société anatomique*, Milian rapporte encore, le 12 mai 1899, un cas de *lymphadénome testiculaire* dans lequel il avait constaté : 1° une abondance de figures karyokinétiques dans les nodules néoplasiques ; 2° la présence, dans ces mêmes nodules, d'un grand nombre d'éosinophiles : on en distinguait 5 ou 6 par champ du microscope ; mais, lorsqu'on les dénombrait, on s'apercevait qu'ils avaient à peine augmenté et qu'ils atteignaient le chiffre de 5 pour 100. Ces constatations furent faites un mois après l'ablation de la tumeur.

D'après Jadasshan, les éosinophiles apparaissent dans

le lupus, mais seulement quand les malades sont soumis à l'influence de la tuberculine.

On voit donc que l'éosinophilie locale est un fait facilement constatable et constaté : il n'y a pas seulement les tissus pathologiques, mais aussi les tissus normaux, qui, dans certaines conditions, peuvent présenter dans leurs mailles les cellules acidophiles. L'observation de Bonne est probante. D'ailleurs on ne nie plus actuellement cette éosinophilie, mais le point litigieux est de savoir quelle est l'origine de ces leucocytes. A ce propos, nous croyons bon de donner avec quelques détails l'observation de Bonne (de Lyon) rapportée à la *Société de Biologie* en 1901. Il ne s'agit plus ici de tissu néoplasique, mais de tissu glandulaire en état de suractivité physiologique. Sur des coupes de bronches d'un bœuf de boucherie, on voyait une énorme quantité de leucocytes éosinophiles extravasés dans la sous-muqueuse ; l'épithélium glandulaire lui-même était traversé par des éosinophiles isolés ou réunis par groupes de 3, 5 et même jusqu'à 12. Au niveau des voies d'excrétion et de l'épithélium de la muqueuse, l'infiltration était beaucoup plus distincte. Certains éosinophiles contenaient des granules en telle quantité que souvent leurs noyaux étaient complètement masqués, que le cytoplasme lui-même présentait fréquemment des contours plus ou moins crénelés.

Mais ce n'était pas tout : dans le tissu conjonctif de l'épithélium de la surface et surtout dans la cavité des acini-glandulaires, on apercevait un grand nombre de granulations éosinophiles libres. Cette issue ne provenait pas du sang, dit Bonne, puisque celui-ci ne contenait

pas de granulations libres : mais bien des leucocytes dont certains étaient déformés, avaient une apparence ramifiée, et dans lesquels les granulations étaient plus ou moins abondantes. Enfin, les capillaires renfermaient un grand nombre d'éosinophiles qui formaient quelquefois des rangées continues de 5 à 6 éléments. Toutes les glandes étaient en état d'hypérémie.

Cette très intéressante observation, que nous tenions à rapporter, nous servira d'argument quand nous discuterons la genèse des cellules éosinophiles hors du sang.

II. — Dans les crachats.

L'expectoration de la plus grande partie des malades atteints d'affections pulmonaires se caractérise par la présence de cellules éosinophiles au milieu d'éléments très divers. Ce mélange est, le plus souvent, dans des proportions très variables et, si certains états s'accompagnent d'éosinophiles en quantité plus ou moins abondante dans les crachats, d'autres, au contraire, n'en décèlent simplement qu'à l'état d'isolement.

C'est ainsi, par exemple, que l'emphysème, la bronchite chronique ou aiguë, la pneumonie s'accompagnent bien d'un rejet d'acidophiles, mais d'une façon inconstante, qui ne présente aucun intérêt, ni théorique, ni pratique, et cette constatation ne mérite, à notre avis, qu'une simple mention.

Dans les déjections d'un malade atteint de coryza aigu, Leyden aurait cependant trouvé une proportion très grande d'éosinophiles. Pour Carrière, d'ailleurs, les acido-

philes existeraient dans tous les crachats, mais en proportion infinitésimale.

Dans deux affections, au contraire, l'asthme et la tuberculose pulmonaire, la présence des cellules granuleuses est quelquefois à ce point constante qu'elle mérite plus qu'une simple mention :

Chez les *asthmatiques*, en effet, l'éosinophilie acquiert une toute autre valeur, tant par son abondance que par sa fixité. Gollash, le premier, aperçoit les oxyphiles dans les crachats d'asthme, et ses chiffres atteignent souvent une moyenne très élevée. Pour lui, la proportion de ces cellules serait dans le rapport de 10 à 12 pour 100 ; dans un cas pourtant, il en signale jusqu'à 20 pour 100.

Après lui, Müller et Fink, presque en même temps, (1889 et 1890), ont fait les mêmes remarques. Pour eux, les périodes de calme se caractériseraient par la diminution des éosinophiles et même leur disparition ; au contraire, la crise et surtout la fin de la crise s'accompagne d'une expectoration perlée dans laquelle ces cellules sont très abondantes. Fink pense que ces leucocytes dérivent du sang et qu'ils fuseraient à travers les capillaires pulmonaires qui, au moment de la crise d'asthme, en présenteraient un nombre plus considérable que normalement.

Charcot, à son tour, s'occupe des crachats asthmatiques ; il confirme les résultats de ses devanciers, mais il y ajoute une donnée nouvelle : c'est la présence des cristaux spéciaux incolores, réunis deux par deux, qu'on appelle depuis, en Allemagne, cristaux de Charcot, et, en France, cristaux de Charcot-Leyden. C'est qu'en effet,

presque à la même date. Leyden fit la même découverte et décrivit, très minutieusement, ces petits corps sur lesquels il nous sera donné de revenir plus loin. Pour lui, si les crachats d'asthme s'accompagnent d'expulsion éosinophilique en même temps que de cristaux, c'est qu'il doit exister un rapport entre les deux choses, rapport qu'il constate, mais dont il ignore la nature. Leyden croit enfin que les éosinophiles proviennent des espaces lymphatiques : pour lui, la lymphe viendrait déverser là des cellules non granuleuses qui se chargeraient ensuite de granules, pendant que se formeraient des cristaux.

Nandybur, en 1890, reconnaît bien les éosinophiles, mais ne voit pas de cristaux ; suivant cet auteur, les leucocytes granuleux auraient, en partie seulement, une origine sanguine.

Enfin, peu à peu, les recherches de tous les auteurs aboutissent aux mêmes remarques. Neusser, en 1892, s'occupe de cette question et formule une théorie particulière sur la genèse des éosinophiles. Le sympathique, à son avis, est irrité dans sa terminaison, au niveau des parois bronchiques ; cette irritation produirait un réflexe sur d'autres points du sympathique, particulièrement sur le système hématopoiétique, d'où éosinophilie sanguine, puis locale, secondairement. Comme nous le verrons, l'éosinophilie locale ne demande pas qu'il y ait éosinophilie sanguine.

Schmidt, Engel signalent la disposition en amas près du réticulum fibrineux et des spirales de Curschmann, puis Erlich et tous ses élèves retrouvent les éosinophiles dans les crachats de l'asthme. Enfin il serait trop long

d'énumérer tous les travaux parus de nos jours sur cette question : signalons pourtant les mémoires de Klein, de Furchs, de Carrière, de Biffi et de Teichmüller. Il nous faut insister un peu sur les travaux de ce dernier.

Comme tous les auteurs qui précèdent, celui-ci a constaté la présence, fort variable du reste, des oxyphiles dans l'expectoration de l'asthme; mais, en 1899, il signale une variété de bronchite caractérisée par une extrême abondance d'acidophiles dans les crachats ; il l'appelle « bronchite éosinophilique ».

Cette variété, du reste, avait été décrite aussi par A. Hoffmann. Il 'agit d'une maladie à rechute survenant par crises d'oppression et de douleurs thoraciques (voir *Traité de Médecine* de Charcot-Bouchard, 1901, tome IV, p. 342) avec expectoration de crachats muqueux, mais non visqueux comme ceux de l'asthme, ne contenant pas de spirales de Curschmann, mais une quantité considérable de cellules éosinophiles et des cristaux de Charcot.

La durée de l'affection est de 40 jours environ : elle atteint surtout les hommes et spécialement la classe pauvre.

Cette bronchite éosinophilique rappelle singulièrement la névrose asthme, mais avec des crises beaucoup moins intenses. Il semble que le tableau soit surtout composé de l'élément catarrhal au préjudice de l'élément nerveux qui subit des modifications peu sensibles. Du reste, dans l'asthme, on peut noter tous les degrés, et si l'expectoration se manifeste le plus souvent, quelquefois elle peut faire complètement défaut ; dans la bronchite éosinophi-

lique, c'est précisément le contraire qui se produit. Nous ne séparerons donc pas cette maladie de la névrose asthmatique dont elle n'est apparemment qu'une forme.

Il résulte donc de cet ensemble de faits que l'expectoration de l'asthme s'accompagne d'éosinophilie d'autant plus abondante qu'on se rapproche davantage de la fin de la crise. Certains auteurs pensent qu'il ne s'agit là que de pseudo-éosinophiles : d'autres (Achard), que les éosinophiles sont moins fréquents qu'on ne le croit dans cette affection : quoi qu'il en soit, il n'en reste pas moins vrai qu'ils ont été constatés d'une façon très manifeste.

Si nous faisons un rapprochement entre ce qui se passe dans l'asthme et dans les maladies cutanées bulleuses, la dermatite de Dühring en particulier, nous voyons que les deux affections se signent par une éosinophilie sanguine, inconstante, très inférieure, quand elle existe à l'éosinophilie locale, et, puisqu'on a voulu voir dans l'éosinophile un leucocyte chargé de débarrasser l'organisme des poisons qu'il renferme, en les charriant à l'extérieur, pourquoi ne pas admettre que le point de départ de l'asthme, affection pathogéniquement si mal définie, n'est pas, en somme, une altération bronchitique primitive, agissant secondairement sur l'élément nerveux bronchique ou péribronchique, pour amener les crises spasmodiques si bien connues ? Ce serait, en somme, la théorie de Neusser renversée. Cette altération hypothétique serait, en somme, le résultat de certaines réactions qui se passeraient dans l'intimité des tissus (du côté de la peau dans les affections cutanées, du côté des bronches dans l'asthme) et qui auraient pour effet la production

de substances particulières, capables d'attirer à ce niveau les cellules éosinophiles ; plus tard seulement, ces substances diffusées dans l'économie engendreraient l'éosinophilie sanguine. Cette interprétation expliquerait à merveille que, dans les dermatoses, comme dans l'asthme, l'éosinophilie locale soit souvent plus abondante que l'hématique, quelquefois et souvent même que l'une d'elles puisse exister indépendamment de l'autre.

La seconde affection pulmonaire qui s'accompagne d'expectoration éosinophilique est, avons-nous dit, la *tuberculose*. La découverte des cellules oxyphiles dans les crachats des phtisiques est de date récente. C'est Teichmüller, en 1898, dans sa très belle étude sur les « *Sputums* » qui fit les premières recherches. Cet auteur a trouvé les éosinophiles dans les déjections pulmonaires de 111 tuberculeux sur 153 examinés, ce qui fait un pourcentage de 72,4 pour 100. Leur présence dépend de l'état général, de l'existence de la fièvre, des complications, de la nature des lésions. En effet, au début, les éosinophiles apparaissent avant les bacilles, et, quand ceux-ci augmentent, ceux-là diminuent ; au contraire, quand, sous l'influence du traitement, les tuberculeux allaient mieux, les éosinophiles augmentaient de nombre et finissaient par remplacer presque totalement tous les bacilles.

Ces faits prouveraient donc, d'après l'auteur allemand, que l'examen des crachats peut fournir de précieux éléments de pronostic, et, comme preuve à l'appui, il rappelle que les 42 phtisiques chez lesquels il n'a pas trouvé d'éosinophiles étaient des tuberculeux graves, avec mauvais état général et complications variées.

Ce travail de Teichmüller, très consciencieux, semblait donc pleinement justifié par les résultats obtenus. Cependant il a été repris quelque temps après par Carrière et Burnoville (de Lille) et les auteurs français n'arrivent pas tout à fait aux mêmes conclusions. Ceux-ci pensent que les cellules éosinophiles sont moins fréquentes qu'on ne le dit dans les crachats tuberculeux ; or voici ce qu'ils ont constaté sur 48 cas :

15	fois une proportion de	3 à 4	pour 100 d'éosinophiles.
12	—	5	—
11	—	10	—
5	—	15	—
3	—	10	—
2	—	25	—
48			

En faisant le total des cas avec éosinophilie, on voit donc qu'ils arrivent au chiffre de 35 sur 48, ce qui fait en pourcentage 72,8 pour 100, c'est-à-dire un chiffre un peu plus fort que celui de Teichmüller ; il faudrait même compter comme éosinophilique leurs 15 cas où il y avait 3 à 4 pour 100, puisqu'ils disent eux-mêmes que la présence des éosinophiles est anormale toutes les fois qu'elle dépasse 3 pour 100. Ces restrictions faites, nous dirons que, pour Carrière et Burnoville, le sexe et l'âge n'ont aucune influence sur l'apparition des éosinophiles, qu'on ne les trouve pas avec une égale fréquence dans les différentes formes de la tuberculose : dans trois cas de granulie aiguë, il n'en existait aucun : au contraire, dans les formes subaigües et les formes hémoptoïques, les chiffres les plus élevés 15, 20, 25 s'observent à la première et à la deuxième périodes, surtout au début de cette dernière ;

qu'enfin, rares dans les formes chroniques avancées, ils ne dépassent jamais 3 pour 100. Il n'existe aucun rapport avec la toux et, dans un cas de phtisie dyspnéisante (dyspnée dite des asthmatiques), l'expectoration renfermait presque exclusivement des éosinophiles ; exceptionnels dans les crachats purulents, on les rencontre surtout dans l'expectoration muco-purulente. La fièvre n'a pas d'influence sur leur apparition. Parmi les complications qui s'accompagnent d'une augmentation de ces éléments, il convient de placer, par ordre de fréquence, la bronchite, la broncho-pneumonie. Quant à leur présence, par rapport au bacille de Koch, à la deuxième et première périodes, même si les crachats renferment beaucoup ou peu de bacilles, on peut y rencontrer un taux anormal d'éosinophiles. Pour ce qui est enfin des associations microbiennes, les auteurs semblent croire que l'augmentation des éosinophiles s'observe surtout dans les associations bacillo-pneumoniques et bacillo-tétragènes. Actuellement, pour eux, il n'est pas possible d'établir un rapport entre le nombre des cellules éosinophiles et celui des globules de pus des leucocytes mono et polynucléaires ; de plus, la médication ne les influence en rien.

En terminant, Carrière et Burnoville déclarent s'abstenir de toute interprétation pathogénique et tout ce qu'ils peuvent avancer, c'est qu'il existe un rapport entre la production de ces cellules et l'intoxication tuberculeuse.

Ainsi donc, tout en voulant contredire les recherches de Teichmüller, ceux-ci ne font que les confirmer ; sur un point seulement, ils sont en désaccord : c'est sur le

rapport qui existe entre les bacilles et les éosinophiles. Pour les auteurs français, le rapport existerait bien plus avec la période de la maladie qu'avec le nombre des bacilles.

A la séance du 20 mai 1901, à la *Société de médecine interne de Berlin*, Stadelmann ne considère pas, comme un signe favorable, l'abondance des éosinophiles dans l'expectoration des tuberculeux, car il a vu des malades, chez lesquels ces éléments étaient particulièrement nombreux, succomber rapidement, tandis que, dans des cas de simple catarrhe du sommet, les éosinophiles étaient rares.

Un mois plus tard, à la même société, Meyer et Michaëlis rapportent le résultat de leurs recherches ; ils ont bien constaté l'éosinophilie dans les crachats tuberculeux et leurs conclusions confirment celles de Stadelmann.

Enfin, tout récemment, Memmi vient d'attirer à nouveau l'attention sur cette intéressante question (1902). Cet auteur semble également ne pas accorder une aussi grande valeur aux cellules éosinophiles. Il a examiné, à ce point de vue, 35 malades, et constaté que, si les éosinophiles étaient plus abondants dans les tuberculoses au début, ils existaient souvent en quantité plus considérable dans les cas d'hémoptysie, dans des cas graves et même dans des turberculoses avancées. Il ne confirme pas non plus l'assertion de Teichmüller que l'éosinophilie apparaîtrait avant les bacilles tuberculeux.

En somme, la synthèse de ces travaux nous amène à retenir une chose importante : c'est la présence des leucocytes granuleux dans l'expectoration tuberculeuse (72

pour 100), leucocytes d'autant plus abondants, en général, que la tuberculose était moins avancée. Nous avons vu qu'il en était ainsi dans la sérosité du vésicatoire chez les phtisiques et que l'éosinophilie de celui-ci était régie par des conditions identiques. Il est donc permis de dire que, dans l'infection tuberculeuse (comme dans toutes les infections), la présence, en quantité anormale, des éosinophiles, traduit une réaction de la moelle osseuse, qui est comme un effort de l'organisme contre l'attaque, mais que cet effort semble annihilé, si une attaque trop puissante ou trop prolongée paralyse les moyens de défense.

III. — Dans le pus.

L'inflammation, depuis Conheim, se traduisant par une diapédèse des globules blancs au niveau du foyer atteint, il était tout naturel de rechercher, dans ce foyer même, de quels éléments se servait l'organisme dans sa lutte contre le microbe ; de savoir s'ils avaient beaucoup souffert, ou bien s'ils se présentaient avec leur forme primitive.

C'est Fink qui, le premier, en 1890, fit sa thèse sur ce sujet et, après lui, tous les hématologistes se mirent d'accord pour constater qu'à la première phase du combat, le corps humain mobilise les microphages, c'est-à-dire les monucléaires que l'on retrouve alors dans le pus louable en nombre très considérable : plus tard, ceux-ci disparaissent par dégénérescence et, à ce moment, quelquefois, les éosinophiles font leur apparition. On peut dire cependant que ces dernières cellules sont très peu abondantes

dans le pus même à une période tardive, alors qu'il n'existe que peu de polynucléaires.

Fink les a recherchées systématiquement dans des pus variés et il est arrivé à cette conclusion que les acidophiles sont plus fréquemment observés dans le liquide gonorrhéique que dans les autres pus, bien que, la plupart du temps, ses résultats aient été négatifs. Par contre, dans les liquides purulents provenant d'ostéomyélite, de phlegmons, de pleurésie, de mastite, il n'en a jamais rencontré.

Zappert, Leyden, Erlich font les mêmes constatations ; en France, Malassez, Chantemesse, Achard et Lœper, pour n'en citer que quelques-uns, tous s'accordent plus ou moins à dire que le pus gonorrhéique, plus que tous les autres, contient des éosinophiles. Limasset prétend même que la blennorrhagie provoque fréquemment cette issue d'oxyphiles par l'urètre.

Ligouzat n'a fait que deux préparations de pus blennorrhagique chronique et, dit-il, « les granulations éosinophiles étaient en quantité tellement colossale que tous les globules paraissaient en renfermer ».

Bettmann, et surtout Neusser, qui semble avoir signalé le premier l'éosinophilie locale, s'appliquent surtout à l'étude du pus ; il résulte de leurs recherches que l'augmentation oxyphilique varie beaucoup suivant les périodes, qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'éosinophilie sanguine et l'éosinophilie locale de la blennorrhagie. Enfin, d'après Vorbach, les oscillations acidophiles dépendraient, en grande partie, de l'état de la muqueuse urétrale.

Tissot, en 1901, dans un article sur la « Cytologie du pus », fait une étude détaillée du contenu qualitatif et quantitatif de ce liquide. La série de ses recherches est divisée en trois classes :

1° Pus d'abcès froids tuberculeux (cutanés, caries osseuses, pleurésies, ganglions) ;

2° Pus d'abcès chauds ou infectieux (psoïtis, phlegmons, abcès dentaires) ;

3° Pus blennorrhagique.

Il est bien évident, en effet, qu'à quelque chose près, toutes les qualités de pus peuvent entrer dans l'une quelconque de ces variétés.

Le contenu purulent est, en général, composé d'un nombre plus ou moins grand de leucocytes dégénérés ; il semble même que leur nombre soit en raison directe de l'acuité de la lésion ; mais, ce qu'il y a de particulièrement intéressant, c'est que, tandis que la tuberculose se caractérise toujours par une mononucléose indiscutable, tous les autres pus, au contraire, se signalent par l'abondance des polynucléaires. Dans le pus blennorrhagique, par contre, Tissot n'a pas constaté de mononucléaires, mais des polynucléaires et pas d'éosinophiles : ceux-ci n'existeraient que dans les blennorrhagies traitées, et en proportion d'autant plus grande que la guérison est plus avancée.

En définitive, on peut conclure que l'éosinophile n'existe presque jamais dans les matières purulentes : dans l'écoulement blennorrhagique seul, il semblerait être assez constant, bien que des faits négatifs réduisent considérablement la valeur de ce symptôme.

*
* *

IV. — Dans les liquides organiques.

Les liquides organiques normaux ne renferment jamais de globules blancs : dans les états inflammatoires aigus ou passés à la chronicité, ils peuvent, au contraire, présenter toutes les variétés leucocytaires ; mais, si quelques leucocytes apparaissent fréquemment, d'autres y sont beaucoup plus rares : l'éosinophile entre autres, se montre, incidemment, isolé, et la véritable éosinophilie est encore plus rare.

Il résulte des travaux de ces dernières années, de ceux de Widal et de son élève Ravaut, de Sicard, de Milian, Carrière, Méhu, etc., que les pleurésies sérofibrineuses ne présentent jamais ou presque jamais d'éosinophiles ; il en est de même dans les pleurésies chroniques tuberculeuses ou cancéreuses, dans les pleurésies diathésiques. Dans les pleurésies tuberculeuses primitives au début, Ravaut aurait vu quelquefois l'oxyphilie ; il est vrai qu'elle était très peu abondante.

Toutefois, nous ne pouvons passer sous silence quatre cas de pleurésies accompagnées de cette leucocytose très manifeste, pleurésies dues à des causes très diverses. Ravaut les a rangées sous le titre d' « éosinophilie pleurale ».

Le premier cas concerne un épanchement de la période secondaire de la syphilis ; il se caractériserait par la formule suivante : cellules endothéliales, 35 pour 100 ; lymphocytes, 22 pour 100 ; grands mononucléaires neutro-

philes, 6 pour 100 ; grands mononucléaires éosinophiles, 37 pour 100 ; en somme, mononucléose avec apparition en grande abondance de myélocites éosinophiles. A côté de cette formule singulière, celle du sang était : 62 pour 100 polynucléaires neutrophiles ; 25 pour 100 mononucléaires ; 7,4 pour 100 lymphocites ; 5,6 pour 100 polynucléaires éosinophiles. Ravaut tire cette conclusion que cette formule, « complètement différente de celles des pleurésies tuberculeuses, est un nouvel argument en faveur de l'origine spécifique de ces pleurésies syphilitiques ».

Cela semble bien surprenant, puisque l'auteur lui-même trouve encore l'éosinophilie dans un second cas bien différent, celui d'un épanchement pleural au cours de la fièvre typhoïde au vingt-deuxième jour : polynucléaires éosinophiles, 22 pour 100 ; lymphocites, 66 pour 100 ; mononucléaires et cellules endothéliales, 10,4 pour 100. Donc, encore, mononucléose avec éosinophilie, mais éosinophilie polynucléaire. Le sang, par contre, contenait 2,4 pour 100 d'éosinophiles, et la pleurésie guérit 17 jours après.

Son troisième cas est celui d'une pleurésie tuberculeuse hémorragique dans laquelle l'examen cytologique décela : polynucléaires éosinophiles, 54 pour 100 ; neutrophiles, 6 pour 100 et lymphocites 40 pour 100 avec, dans le sang seulement, 2,5 pour 100 d'oxyphiles.

Enfin, la dernière éosinophilie pleurale constatée par l'auteur est celle d'un quatrième cas, dont le diagnostic clinique ne put être fait ; le liquide pleurétique contenait encore 14 pour 100 d'éosinophiles et 86 pour 100 de lymphocytes.

Nous avions donc raison de faire des réserves sur les conclusions de l'auteur, après sa première constatation. Un fait à retenir, c'est que ces liquides étaient extrêmement toxiques, puisque, sur neuf animaux inoculés, tous, sauf un, inoculé à faible dose, moururent très rapidement. Ravaut ne tire aucune conclusion ; il constate simplement que l'éosinophilie sanguine manquait totalement, et il ajoute : « A l'heure actuelle, il nous est impossible de préciser leur signification (des éosinophiles) ; il faut attendre de nouveaux faits pour déterminer la valeur de ce symptôme. »

Ces nouveaux faits sont d'ailleurs difficiles à constater, et, pour notre part, nous n'en avons pas encore eu connaissance ; mais sans préjuger en rien de cette valeur sur laquelle, du reste, nous reviendrons, nous retiendrons simplement, avec Ravaut, « l'extrême toxicité de ces liquides ».

La cytologie des autres liquides pathologiques de l'organisme semble muette sur l'éosinophile ; en effet, nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'examiner le liquide céphalo-rachidien au cours d'états bien différents, et jamais nous n'avons aperçu le leucocyte granuleux α. Carrière, dans la sclérose en plaques, aurait constaté la présence, non pas de quelques leucocytes, mais de quelques granulations oxyphiles disséminées, quelques filaments de fibrine et quelques hématies. Cet auteur ajoute même que, si pareil fait était contrôlé, il y aurait peut-être là un élément de diagnostic pour différencier la sclérose en plaques de la fausse sclérose hystérique.

Tuffier et Milian, qui se sont occupés de la cytologie

au point de vue chirurgical, ont rarement constaté l'éosinophilie dans les exsudats. Une seule fois, Milian, dans un cas de néphrite subaiguë, avec albuminurie abondante datant d'un mois et dont la cause lui avait échappé, a trouvé dans les urines un nombre assez considérable de polynucléaires et de mononucléaires, en nombre égal, avec une proportion assez grande d'éosinophiles.

En somme, la disparité elle-même de ces faits est une raison suffisante pour ne pas y attacher grande importance ; elle sert toutefois à constater que la cytologie des liquides organiques, quels qu'ils soient, en dehors de quelques cas exceptionnels, se caractérise rarement par de l'éosinophilie.

*
* *

V. — Éosinophilie intestinale.

Il existe encore un dernier point sur lequel nous voulons insister tout particulièrement : c'est l'acidophilie que l'on trouve dans le contenu intestinal. Le leucocyte granuleux, disons-le par anticipation, a été rarement aperçu dans les fèces. Pourtant certains auteurs, en Allemagne notamment, l'ont constaté dans quelques affections intestinales, surtout après l'administration de séné, dans les constipations chroniques, quelquefois les catarrhes aigus, mais toujours d'une façon transitoire, sans fixité et sans règle, ce qui enlève à cette constatation une grande partie de son intérêt.

Un Hollandais cependant, van Finden, vient de faire une étude très détaillée sur ce sujet. Après avoir confirmé

ce que nous venons de dire, il attire l'attention sur la présence des leucocytes granuleux dans la colite muqueuse ou pseudo-membraneuse et se demande quelle peut bien être leur signification. A l'encontre de certains, il pense, avec preuves microscopiques à l'appui, que l'acidophile est fréquemment observé dans cette affection, puisque 17 fois sur 19 il existait en assez grand nombre, et que trois autres fois il a pu le déceler à l'état d'isolement. Ce fait, facilement et fréquemment constatable, permet à van Finden un rapprochement original entre la colite et l'asthme nerveux. Dans celui-ci, en effet, on rencontre également des leucocytes éosinophiles : d'après l'auteur, ils seraient mononucléaires, tandis que, dans l'intestin, ils seraient toujours polynucléaires : mais, en définitive, ils traduisent toujours la même réaction ; il faudrait donc identifier pathogéniquement ces deux affections. D'ailleurs d'autres points de contact ne les réunissent-ils pas ? L'une et l'autre surviennent par crise, s'accompagnent de phénomènes spasmodiques douloureux, frappent des sujets nerveux ou se réveillent sous l'influence des émotions ou de toute autre cause irritative ; des deux côtés, enfin, il n'existe aucun parallélisme entre la composition du sang et la teneur en éosinophiles des fèces ou des crachats. Donc, l'expulsion finale de ces produits permet de penser que ces deux maladies relèvent d'un trouble nerveux, encore inconnu, conduisant à certains désordres fonctionnels. Nous avons vu précédemment, à propos de l'asthme, que ces troubles nerveux eux-mêmes ne seraient peut-être pas primitifs et qu'il faudrait chercher dans l'intimité même des tissus la cause première de ces affections dénommées « nerveuses ».

Il existe, enfin, une éosinophilie intestinale assez fréquente dans l'hélminthiase, que Zappert, Bucklers, Sahli et bien d'autres ont décrite tour à tour. Celle-ci, bien moins constante que l'éosinophilie sanguine et bien supérieure à celle-ci quand elle existe, présente pourtant un caractère particulier : c'est la coexistence des cristaux de Charcot-Leyden. La plupart du temps, lorsque les éosinophiles manquent dans les déjections, les cristaux font rarement défaut, sont très visibles et faciles à constater (il suffit pour cela de diluer un grain de matière intestinale et de porter la lame sous le champ du microscope). Limasset prétend même que l'éosinophilie locale n'existe pas dans les affections parasitaires et qu'elle est remplacée « par un symptôme d'ordre similaire, consécutif en quelque sorte ».

Qu'est-ce donc que que les cristaux de Charcot? Ce sont des corps incolores, losangiques, et le plus souvent ovoïdes, de formes régulière et de dimensions assez grandes (20 à 40 μ); ils sont fragiles : la plupart, en effet, n'ont pas une forme géométrique intacte, ils sont brisés, divisés au niveau de leur base en deux moitiés égales ; le plus souvent isolés, ils se réunissent quelquefois en amas. Ils se dissolvent bien dans les acides, mais sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme et la glycérine. Quant à leur constitution chimique, elle est encore très douteuse ; certains les rapprochent des sels (combinaison d'une base organique avec l'acide phosphorique), d'autres l'assimilent à une substance organique du genre de la tyrosine ou de l'aspermine ; la question est loin d'être résolue.

Existe-t-il un rapport entre ces cristaux et l'éosino-

phile ? Charcot et Robin les signalent dans la leucémie ; plus tard, Charcot en découvre également dans l'expectoration du catarrhe sec emphysémateux ; Friedreich, dans la bronchite fibrineuse, et Leyden, dans celle de l'asthme. Leichtenstern constata leur présence dans les vomiques de malades atteints de kystes hydatiques du poumon ; Lœwy, Seifert et Krahn dans les polypes nasopharyngiens, affections qui, comme nous le savons, s'accompagnent souvent d'oxyphilie sanguine. Il y a donc déjà là un rapprochement qui s'accentue encore quand on étudie ce qui se passe dans le parasitisme vermineux. Celui-ci se caractérise, en effet, par une augmentation souvent considérable d'acidophiles dans le sang, et par une éosinophilie intestinale plus rare et beaucoup moins accentuée. Or, chose curieuse, si cette apparition des leucocytes α ne se fait pas dans les fèces, il se produit un phénomène assez fréquent : le rejet des cristaux de Charcot.

Simonnot, qui a consacré sa thèse à cette étude, arrive à cette conclusion que le rejet des cristaux de Charcot prouve l'existence d'un parasite dans l'intestin ; nous avons vu de même qu'éosinophilie (en dehors de toute dermatose) est presque synonyme d'affection parasitaire. Cet auteur, d'ailleurs, n'a jamais rencontré les cristaux dans les fèces de gens sains et jamais dans celles de malades non infectés d'helminthes ; leur valeur séméiologique serait donc, pour lui, très considérable et leur constatation vaudrait celle des œufs ou des larves, qui sont beaucoup moins constants.

Ces résultats de Simonnot avaient été contrôlés bien antérieurement. Perroncito, le premier, en 1880, décou-

vre les cristaux chez les porteurs d'ankylostomes ; Noosbugger, de tricocéphales ; Golgi, d'anguillules. Mieux encore, Leichstentern, dans 272 cas d'ankylostomasie, les a rencontrés 272 fois : il les signale d'ailleurs dans le tænia solium (constatation que nous avons faite nous même chez une malade atteinte de tænia expulsé en partie seulement ; nous avons constaté des cristaux de Charcot en assez grande abondance, mais pas d'éosinophiles), le tænia inerme, l'anguillule, l'oxyure et l'ascaris. C'est dire que presque toutes les affections parasitaires occasionnent ces déjections cristallines.

Bucklers, le premier, ne se borne pas à constater ; il se demande quel peut être le rapport existant entre ce phénomène et l'éosinophilie sanguine, et il en conclut qu'il existe un rapport de causalité, mais que l'intensité de l'un n'est pas proportionnelle à celle de l'autre : de plus, tandis que l'éosinophilie sanguine disparaît quelque temps après l'expulsion du ver, le rejet des cristaux cesse immédiatement.

En somme, les cristaux de Charcot dans les fèces sembleraient indiscutablement liés à une affection parasitaire, puisque, sur leur seule présence, Leichtenstern soutint qu'une malade atteinte d'ankylostome n'était pas encore débarrassée (ce qui fut confirmé) et que, par contre, l'absence de ces corps, longtemps après tout traitement, lui fit affirmer la guérison : puisque Sahli, chez une femme cataloguée « guérison complète », déclara nettement qu'il n'en était rien, car elle rejetait encore des cristaux ovoïdes : quatorze jours après, en effet, elle rendait à nouveau des œufs.

Evidemment, ce sont là des faits curieux, et le point

intéressant n'est pas dans leur simple constatation, mais dans leur interprétation. Nous n'avons pas l'intention de discuter la genèse de ces figures géométriques : pourtant, comme leur présence s'accuse surtout dans les états éosinophiliques, comme certains auteurs ont voulu identifier les deux termes, oxyphiles et cristaux de Charcot, il nous semble bon d'entrer un peu dans le débat, en nous servant du seul argument que nous ayons à notre disposition, des faits cliniques.

En premier lieu, nous ne partageons pas l'avis de Bucklers, quand il prétend que cette élimination cristalline provoque l'éosinophilie générale : c'est là une hypothèse que rien ne confirme et que réfute un simple raisonnement : pourquoi la dermatite de Dühring, par exemple, ne s'accompagne-t-elle jamais de cristaux ? Nous dirons plus volontiers, avec Limasset, que les deux phénomènes sont simultanés.

Mais considérer, avec ce dernier auteur, l'expulsion des corps ovoïdes comme une éosinophilie locale, ce nous semble aller peut-être un peu loin ; s'il en était ainsi, d'ailleurs, ces figures géométriques devraient se rencontrer dans les états capables de produire le flux éosinophilique ; or, nous savons qu'il n'en est rien ; que les bulles de dermatite, même quand elles ne contiennent pas les granules $\varkappa$, ne présentent jamais les formations cristallines ; que les fèces, dans la colite muco-membraneuse, ne les recèlent jamais, suivant Emden ; que la sérosité du vésicatoire, quand elle est stérile, en est également dépourvue ; en un mot, que, dans presque toutes les affections avec éosinophilie, il ne se forme jamais de cristaux.

Ces figures géométriques spéciales ne seraient-elles pas, en somme, le terme ultime des transformations subies par les granulations acidophiles du leucocyte ? La question est délicate, mais peut être résolue, croyons-nous, par la négative. En effet, après l'expulsion des helminthes, l'éosinophilie persiste durant quelques jours : les cristaux de Charcot, par contre, sont invisibles aussitôt. De même dans les bulles des dermatoses, on ne les a jamais rencontrés à diverses périodes et à quelque moment que l'on porte son examen. Il serait cependant fort invraisemblable que les éosinophiles pussent disparaître en si grande quantité sans avoir provoqué l'apparition des cristaux, à moins qu'on ne les considère, avec Bucklers, comme une véritable sécrétion des parasites ou comme le résultat de leur destruction. Plusieurs faits plaident en faveur de cette hypothèse. Et d'abord, les cristaux disparaissent avec le parasite ; de plus, les larves d'ankylostome, administrées par la voie buccale, provoquent la présence des cristaux dans les selles huit jours avant l'apparition des œufs ; enfin, Leichstenstern constate une grande quantité de ces corps accumulés dans l'anse qui renferme l'ankylostome.

Mais toutes ces bonnes raisons tombent immédiatement devant ce seul argument que la formation de ces corps n'est pas spéciale aux affections parasitaires.

Il est donc impossible d'interpréter la présence des corps ovoïdes comme une éosinophilie locale. Avec Levaditi, nous n'hésitons pas à admettre « que les principes chimiotaxiques qui engendrent d'une part l'éosinophilie parasitaire, d'autre part l'oxyphilie locale de l'asthme

bronchique, ne peuvent être identifiés avec ces cristaux ». Cependant nous sommes plus explicites que l'élève d'Erlich et nous disons qu'une même cause, une intoxication helminthique, par exemple, agissant sur la moelle osseuse en favorisant l'afflux des acidophiles, exerce de plus une action particulière sur les glandes de l'intestin qui sécrètent alors des produits spéciaux facilement cristallisables, mais très friables, produits qui ne seraient pas particuliers à ces glandes, mais que d'autres encore pourraient engendrer sous l'influence d'intoxications diverses inconnues (asthme). Il y a donc entre les deux ordres de phénomènes plus qu'une coïncidence, puisqu'une même cause préside à leur genèse, mais il n'y a jamais qu'un simple rapport de causalité.

*
* *

VI. — Genèse de ces éosinophiles.

Nous avons terminé l'histoire de l'oxyphilie locale qui, en définitive, est beaucoup moins importante que la première : augmentation des acidophiles dans les crachats d'asthme et de tuberculose ; apparition dans le pus gonorrhéique et dans les fèces ; présence, d'une façon aléatoire, dans certains liquides et excréta de l'organisme. C'est peu de chose !

Reste à élucider un dernier point plus intéressant : Quelle est la genèse de ces cellules hors du milieu sanguin ? La question est assez complexe ; pourtant, il est possible de la ramener tout d'abord aux deux propositions

suivantes : ou bien l'éosinophilie des tissus est de formation locale, ou bien son origine est hématique.

La théorie de la formation locale a été soutenue par Neusser, le premier, en 1892 : pour lui, dans les affections cutanées, l'oxyphile naît *in situ,* au niveau de la peau elle-même ; par Klein, un an plus tard : par Erlich, à une certaine époque ; enfin par Schmidt et par toute son école, en particulier par son élève Stutz. Leurs arguments, très spécieux et très variés, peuvent, malgré leur nombre, se synthétiser comme suit : il existe un grand nombre de cellules éosinophiles dans différents tissus (polypes muqueuse bronchique, etc.), alors que souvent le sang de ces malades est très pauvre en éosinophiles ; par contre, l'oxyphilie manque rarement dans l'expectoration d'individus dont le sang est très riche en granulations α ; de plus, il existe souvent une éosinophilie locale abondante en dehors de tout signe d'inflammation, et, enfin, si les acidophiles avaient une origine hématique, ils devraient provenir de la moelle osseuse ; or, souvent, dans le tissu médullaire, les éléments granuleux ne dépassent pas sensiblement le chiffre normal.

Pour répondre d'emblée à la plupart de ces objections, il suffit de poser comme théorème que l'éosinophilie locale peut exister seule indépendamment d'une éosinophilie sanguine ou réciproquement, et de le démontrer.

En effet, une des propriétés fondamentales de toute cellule est l'assimilation et la désassimilation, et cela par des produits spéciaux qu'elle secrète, puis élimine. Ces secrétions, du reste, peuvent être de toute nature et proportionnées à un but que nous ne connaissons pas la

plupart du temps. Or, les tissus n'étant en somme qu'un agrégat cellulaire, qu'y a-t-il d'étonnant à ce que, dans l'intimité même de ces tissus, et surtout sous des influences irritatives, il puisse se passer des phénomènes qui nous échappent et dont le résultat aboutit, en définitive, à la fabrication de substances particulières, douées de propriétés chimiotaxiques vis-à-vis des leucocytes? C'est évidemment ce qui doit avoir lieu dans les maladies cutanées, au niveau de la peau ; il existe à cet endroit ce qui doit encore se produire probablement au niveau des bronches, dans l'asthme, et ce qui se produit enfin dans la muqueuse intestinale, sous l'influence des parasites, c'est-à-dire la formation de produits capables d'attirer les éosinophiles. N'est-ce pas ainsi, du reste, qu'il faut comprendre la genèse des cellules oxyphiles du vésicatoire ? Il est impossible, en effet, d'interpréter le phénomène autrement que comme une chimiotaxie positive exercée par la cantharide.

Mais est-il nécessaire qu'à cette période le sang présente une éosinophilie considérable ? Évidemment non : il peut même n'en pas présenter du tout. Les leucocytes normaux du sang se sont précipités aux points d'irritation d'une façon plus ou moins intensive : à cette seconde précise, et momentanément, le milieu sanguin a pu se trouver privé d'un de ses principaux éléments, mais cela n'a pas duré ; aussitôt, par un phénomène purement physiologique, un phénomène de simple équivalence, au fur et à mesure que se produisait l'émigration des leucocytes, la moelle osseuse réagissait, en maintenant constante la teneur du sang, en sorte que l'équilibre leucocytaire n'a

pas été rompu par cette sortie diapédétique des leucocytes α, puisque la moelle des os se chargeait, pour ainsi dire automatiquement, de pourvoir à leur disparition.

Ce n'est pas tout encore : ces substances nuisibles peuvent rester localisées dans leur centre formatif, ou bien passer dans la circulation en quantité très minime. Dans ce cas, elles ont produit la chimiotaxie (phénomène d'une exquise sensibilité) mais rien de plus : l'organisme n'ayant pas souffert, le sang n'a pas été modifié. C'est ce qui explique qu'il soit possible de rencontrer des affections avec éosinophilie locale, sans éosinophilie hématique. Au contraire, ces produits trop abondants, peut-être seulement trop virulents, ont été résorbés, charriés un peu partout par les vaisseaux et diffusés dans le corps tout entier.

Arrivés au contact de la moelle osseuse, ils ont provoqué une prolifération plus ou moins sérieuse de l'élément sur lequel ils exercent une chimiotaxie positive, d'où éosinophilie hématique. C'est ce qui permet de comprendre encore qu'il puisse y avoir, en même temps, les deux oxyphilies. Enfin, suivant le degré de diffusion ou de virulence de ces substances, ne se rend-on pas compte du peu de proportionnalité qu'il peut y avoir entre ces éosinophilies : trouve-t-on étrange, dans ce cas, qu'une éosinophilie locale intense puisse coexister avec une légère oxyphilie sanguine, ou inversement, une éosinophilie hématique très prononcée avec une acidophilie peu accentuée ?

Du reste, cette conception, qui n'a rien de fantaisiste, explique parfaitement que, dans les dermatites, la bulle

renferme une proportion de leucocytes α bien plus considérable que celle du sang ; c'est évidemment qu'au niveau de la peau les substances toxiques sont peut-être plus virulentes et plus abondantes.

La clinique confirme ces données. Nous avons déjà rapporté le cas de Mandybur : chez un emphysémateux, la pneumonie fit baisser très rapidement le nombre des éosinophiles dans l'expectoration et ceux-ci furent remplacés par des neutrophiles. Nous-même n'avons-nous pas vu, dans la sérosité d'un vésicatoire qui contenait 12 pour 100 éosinophiles, les proportions être bouleversées et les oxyphiles tomber à 2 pour 100 le lendemain, quand les bulles eurent suppuré et que les polynucléaires furent devenus très nombreux ? Le pneumocoque dans un cas, et le streptocoque dans l'autre, possèdent donc des propriétés attractives sur le polynucléaire neutrophile tout autres que celles des substances qui attirent l'éosinophile.

Cette simple discussion réfute, ce nous semble, et comme nous l'avions annoncé, plusieurs objections à la fois. Si même on voulait retourner contre l'école de Schmidt le propre argument dont elle se sert, il suffirait de lui demander pourquoi certaines affections qui s'accompagnent d'éosinophilie hématique ne se caractérisent pas aussi par une éosinophilie locale ; pourquoi, par exemple, dans plusieurs cas de lèpre, où l'on trouve 6, 8, 14, 18, oxyphiles pour 100 dans le milieu sanguin, les bulles formées spontanément ne renferment aucune de ces cellules ? Il nous semble bien difficile de répondre à cette question avec la théorie de la formation locale, tan-

dis qu'il est très simple d'admettre que l'intoxication présumée sanguine n'existe pas au niveau des altérations cutanées.

Quant au dernier argument de Schmidt, Levaditi le réfute très élégamment. « Cet argument, dit-il, se réduit à une simple question de mots, puisque ce qui constitue l'essence même de l'inflammation, ce n'est pas la nature neutrophilique ou éosinophilique des cellules qui prennent part au processus inflammatoire, mais l'acte de la diapédèse : or, l'éosinophilie locale étant de nature diapédétique, doit précisément être considérée comme une inflammation spécifique. »

Admettons toutefois, pour un instant, la genèse autochtone *in situ* des éosinophiles. D'où dériveraient ces cellules ? Par quel mécanisme prennent-elles naissance ? Par quelles étapes évolutives vont-elles passer ? La théorie locale l'explique difficilement :

Neusser essaye bien, il est vrai, une interprétation; mais, pour le suivre, il faut se perdre dans le dédale d'explications obscures qui ne contribuent pas peu à rendre son argumentation inacceptable. Voici en deux mots son système : le sympathique est le plus souvent altéré dans les affections éosinophiliques : c'est cette altération primitive, agissant sur la muqueuse bronchique, qui provoque la formation de cellules éosinophiles, puis leur rejet par les crachats. De même l'influx nerveux agirait sur la moelle des os pour provoquer l'éosinophilie sanguine. Tout ceci est bien compliqué et n'explique rien à notre avis. D'où part cette altération primitive du sympathique, d'où proviennent les éosinophiles qui se for-

ment dans les tissus ? Neusser ne le dit pas, car il ne peut pas le dire. Il n'est pas prouvé, d'ailleurs, que le sympathique soit toujours lésé dans le pemphigus ou la pelagre. Et dans toutes les maladies où il l'est réellement existe-t-il de l'éosinophilie ?

Ainsi donc, il faut admettre une origine hématique des oxyphiles des tissus. Mais Müller et Rieder sont plus spécieux : puisqu'on trouve des formes de transition entre le neutrophile et l'éosinophile, pourquoi ne pas admettre, disent-ils, que l'acidophilie hématique n'est pas due à une transformation de ces leucocytes dans la circulation ?

Il suffit d'avoir lu le travail de Levaditi pour être fixé sur cette théorie. D'ailleurs, les formes de transition décrites par Max Schultze et sur lesquelles s'appuyent Müller et Rieder n'existent pas, puisque, par les méthodes analytiques, il est impossible de les retrouver, et, de plus, les auteurs précités prennent pour des formes de transition intra-sanguines les myélocytes éosinophiles qui, en réalité, ne sont autres que les oxyphiles jeunes, issus de la moelle osseuse où ils doivent rester normalement, et passés dans le torrent circulatoire.

Le problème nous semble donc résolu, et nous pouvons poser comme conclusion que l'éosinophilie hématique n'engendre pas l'éosinophilie locale, puisque souvent ces deux phénomènes varient indépendamment l'un de l'autre, mais que la cause de ces deux effets n'est autre qu'une intoxication produite par des substances capables d'exercer une chimiotaxie positive sur le leucocyte granuleux ; nous admettrons enfin que l'éosinophile des tissus n'est pas de formation locale, mais diapédétique.

L'oxyphile de la moelle osseuse est le même que celui du sang où il peut atteindre un taux supérieur à la normale, le même que celui des bulles pemphigoïdes, des crachats asthmatiques ou du pus blennorhagique. En un mot, le premier terme de la série est la moelle osseuse le dernier, les tissus, et l'intermédiaire le sang.

TROISIÈME PARTIE

PROBLÈME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'ÉOSINOPHILE.

L'étude que nous avons faite jusqu'ici du leucocyte à granulations acidophiles ne nous a permis d'envisager celui-ci qu'à un point de vue purement objectif; cependant, elle nous a conduit à cette conclusion logique qu'un globule possédant des caractères si particuliers, déjà individualisé à la période embryonnaire, qu'une cellule, dont la constance est si remarquable dans le sang à l'état normal et qui subit de telles variations sous les influences morbides, doit posséder une fonction bien spéciale dans l'économie, fonction qu'il nous reste maintenant à définir.

Ce problème est certainement un des plus complexes de l'hématologie, car il est bien difficile de préciser la nature chimique des granulations z, et toutes les théories proposées sont plus ou moins basées sur des hypothèses. Comment, dans ce cas, asssigner à l'éosinophile sa véritable place dans la physiologie hématique ?

Toutefois, pour difficile que soit la démonstration,

elle n'en est pas impossible : nous croyons même qu'il est permis d'arriver à une conception qui, si elle n'est pas d'une exactitude rigoureuse, doit être cependant considérée comme l'expression aussi approchée que possible de la vérité, car elle permet de rattacher tous les faits, en apparence disparates, que nous avons exposés dans les chapitres antérieurs.

Nous avons énuméré les propriétés extrinsèques de la cellule oxyphile ; nous n'y reviendrons pas. Mais nous avons réservé pour la fin l'étude de la nature chimique de la granulation α ; il nous faut, avant d'exposer la solution du problème telle que nous la concevons, établir l'essence intime de cette granulation, car il n'est pas douteux que si l'oxyphile possède une individualité, il le doit uniquement à ses corps réfringents.

CHAPITRE PREMIER

NATURE DE LA GRANULATION ACIDOPHILE.

I. — C'est Wharton Jones, le premier, en 1846, qui découvrit des granulations dans le protosplama de certains éléments leucocytaires : il lui fut impossible de préjuger en rien de leur essence ; il se contenta de diviser les globules blancs en granuleux et non granuleux. Après lui, presque tous les chercheurs découvrirent tour à tour cette particularité des cellules du sang, mais il faut arriver à Erlich pour en avoir une étude exacte. Cet auteur, grâce à des procédés spéciaux, différencia ces granulations ; il alla même plus loin : il vit que certains leucocytes appelés jusqu'alors non granuleux, l'étaient réellement, mais que leurs granulations différaient notablement de celles des globules granuleux : elles étaient plus fines, beaucoup moins réfringentes. Tous ces petits corps ovoïdes ou ronds ne se colorant pas d'une façon identique, Erlich proposa de les désigner sous la rubrique de lettres grecques, distinctions qui sont encore employées de nos jours :

α, granulations ne prenant que les couleurs acides (*éosinophiles*) ;

β, granulations dites *amphophiles,* prenant tantôt les couleurs acides et tantôt les couleurs basiques ;

γ, granulations ne prenant que les couleurs basiques (*mastzelle*) ;

ε, granulations dites *neutrophiles,* ne prenant, dans un mélange de couleurs acide et basique, ni l'une ni l'autre d'une façon élective.

Disons d'abord que ces dénominations de couleurs acides n'impliquent pas que celles-ci soient telles au papier de tournesol. Les couleurs d'aniline sont, en effet, assimilées à des sels dans lesquels la matière colorante occupe tantôt la position acide et tantôt la position base. « On dit que l'éosine est une couleur acide parce qu'elle est un éosinate de soude et que, dans ce composé, la substance qui colore occupe la position acide ; par contre, le bleu de méthylène est une couleur basique, parce que c'est du chlorure de tétraméthylthionine, que la substance colorante est le tétraméthylthionine et qu'elle occupe la position base de la substance employée ». (Achard).

Si donc, ces granulations possèdent des affinités particulières pour tel ou tel colorant, c'est qu'il existe des rapports entre leur composition moléculaire et la constitution chimique des couleurs fixées, c'est que ces corps réfringents ne sont pas assimilables. Comme le dit Erlich, « ces granulations caractérisent ces catégories de cellules blanches, de même que le pigment définit la cellule pigmentaire ». Et : plus loin, « on peut, dit-il, en s'appuyant sur ces propriétés de différenciation, considérer ces granulations comme étant des éléments absolument pacifiques ». Par anticipation, nous pouvons dire qu'Arnold et nombre d'auteurs ne partagent pas cette opinion ; nous discuterons plus loin leur théorie.

Voyons pour le moment quels sont les caractères histo-chimiques des granulations oxyphiles.

Celles-ci, avons-nous dit, se caractérisent par leur affinité à l'égard des couleurs acides, mais cela ne suffit pas : il faut, dit Levaditi « que l'affinité oxyphile de ces granulations apparaisse, quelle que soit la couleur acide que l'on emploie ». Le mieux est donc de les soumettre à un mélange de pigments acides (éosine glycérinée, glycérine saturée d'induline, solution saturée d'orange G ou d'aurantia) ; on met alors en évidence la propriété acidophile ou oxyphile de ces granulations, seule capable de caractériser ces formations granulaires.

On est alors en présence de corps absolument particuliers, plus volumineux que ceux des autres variétés granulaires et qui possèdent des propriétés distinctives.

Leurs caractères histo-chimiques ne sont pas moins spéciaux.

Tout d'abord, la chaleur augmente dans de grandes proportions leur affinité pour les colorants acides ; ceci doit provenir de la déshydratation et prouve que l'eau entre pour une part dans leur constitution ; n'avons-nous pas vu, du reste, les pseudo-éosinophiles devenir véritablement oxyphiles à des températures élevées, d'indulinophiles qu'ils étaient auparavant ? De même, les acidophiles vrais, au delà de 100 degrés prennent des teintes beaucoup plus belles et fixent beaucoup plus vivement les réactifs.

De plus, la granulation α est insoluble dans l'eau, l'ammoniaque, l'éther, l'alcool, le chloroforme, la térébenthine, le formol et le sublimé : elle est encore insoluble dans l'acide acétique et résiste à l'action dissol-

vante des acides forts étendus d'eau, tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide azotique à 1 pour 100. Elle se distingue par ces derniers caractères de toutes les autres granulations leucocytaires, et en particulier de la granulation β E.

La solution iodo-iodurée ne la différencie pas du reste de la cellule, car tout le protoplasma (granulation comprise) prend, sous l'influence de ce réactif, une teinte jaune uniforme.

L'acide osmique, en solution concentrée ou faible (1 pour 100), fixe les granules α dans leur forme classique, mais n'a aucune action sur leur chimisme.

Il en est de même des solutions aqueuses de bichromate de potasse, d'alcool éthylique, d'acide acétique, de formol, qui n'ont aucune influence sur l'éosinophile et ne déterminent chez lui aucune modification.

Enfin, le picrocarminate les teint en brun orangé.

Si toutes ces particularités ne préjugent en rien de la nature même des corps réfringents, elles permettent cependant de répondre par la négative à certaines hypothèses qui ont été émises. C'est ainsi que les granulations éosinophiles *ne sont pas de nature graisseuse* comme le croyaient Budge en 1876 et Bizzozero en 1879 : ce fait est bien évident, puisque l'osmium ne les colore pas en noir et qu'elles résistent aux réactifs dissolvants des graines, tels que l'éther, la térébenthine, etc... En effet, si on fait agir ces corps sur des préparations desséchées à l'air ou simplement à la chaleur, pendant une heure, à 115 degrés, il est encore possible de mettre en évidence les grains acidophiles d'une façon très manifeste.

Elles ne sont pas non plus constituées par du glycogène ; on connaît la propriété de ce corps vis-à-vis de l'iode ; or nous venons de voir que la solution iodo-iodurée était sans action sur la granulation α. Malgré ces différences histochimiques capitales, certains auteurs ont voulu identifier la granulation iodophile et la granulation oxyphile. Galli (*Policlinico* 1901), sur trente-six examens de sang renfermant des éosinophiles, n'a pas trouvé de granules iodophiles dans 4 cas seulement. Il n'assimile pas complétement les deux microsomes, mais se borne à constater la fréquence du glycogène dans le sang qui renferme beaucoup d'oxyphiles. Biffi, la même année et dans le même journal (vol. VIII), s'appuyant sur les constatations de Galli et sur ses recherches personnelles, soutient l'identité des deux sortes de granulations leucocytaires. Ces idées sont réfutées expérimentalement par Pieraccini qui, dans un long travail (*Lo Sperimentale* 1902, fasc. V-VI, p. 641), prouve d'abord que, dans un sang éosinophilique, une partie seulement des leucocytes prend les réactions caractéristiques de glycogène sous l'influence de l'iode, et que, de plus, ce glycogène se manifeste surtout dans le protoplasma du polynucléaire neutrophile. Du reste, au point de vue clinique, de l'avis même de Biffi, la réaction iodophile apparaît souvent à la période aiguë des infections alors que l'oxyphile à ce moment-là n'existe souvent pas dans le sang. En sorte qu'il est impossible de confondre les deux granulations iodophiles et éosinophiles qui sont choses bien distinctes.

Peut-être *a-t-on affaire à de l'hémoglobine* ? C'était l'avis de Semmer, quand il découvrait les granulations

acidophiles du sang du cheval : c'était aussi celui de Klein et de Pouchet en 1880. Celui-ci raisonnait ainsi ; au point de vue de la coloration, il n'existe pas de différence bien marquée entre l'hémoglobine et les corpuscules réfringents du leucocyte éosinophile ; donc, ces deux substances doivent être assimilées. Hayem dit bien qu'il ne s'agit pas d'hémoglobine : cependant il a remarqué sur le bord des granulations « de petits grains, noirs comme du charbon, véritablement mélanifères, qui sont surtout apparents dans les éléments desséchés : ces grains pigmentaires proviennent sans doute de métamorphoses successives de la matière jaunâtre qui imprègne quelques-unes des granulations, de sorte qu'il est bien difficile de ne pas rapporter cette matière colorante à de l'hémoglobine ou à un de ses dérivés directs ».

Il est bien certain que le globule rouge et la granulation α se colorent d'une façon à peu près identique par le picrocarminate d'ammoniaque qui leur donne une teinte rouge-brun, et, d'une façon aussi intense, par les colorants acides. A première vue, il semblerait donc qu'il ne dût exister entre les deux formations qu'une différence de volume ; cependant il suffit de se reporter aux travaux d'Erlich pour voir que l'élection pour l'éosine n'est pas identique et comparable pour les deux corps, les granulations se colorant d'une façon sensiblement plus faible que l'hémoglobine : celle-ci fixée par la chaleur ne se colore pas comme les granulations α par les sulfacides difficilement diffusibles. Enfin Mayet et Boissas ont trouvé que les corps réfringents ont beaucoup moins d'affinité que l'hémoglobine pour les colorants azotés à groupement AzO^2.

Nous savons encore que, sur des préparations qui ont été plongées dans la glycérine éosinée, les oxyphiles sont nettement distinguibles, tandis que les hématies ne le sont plus, car elles ont disparu après s'être gonflées. De même, si l'on fait agir l'eau distillée, on remarque également la fonte des globules rouges : les oxyphiles, au contraire, sont intacts, et leurs granulations facilement colorables.

Barker, Lœwit, Sacharoff ont bien démontré, c'est vrai, que ces corpuscules contenaient du fer, tout comme les globules rouges. Cela prouve tout simplement et uniquement que le fer entre pour une part dans leur constitution chimique, mais cela ne confirme pas du tout que ce soit de l'hémoglobine. Le fer n'entre-t-il pas dans la constitution d'une foule de composés qui n'ont avec celle-ci aucun rapport ?

D'ailleurs, tous les rapprochements qui ont été opérés entre l'hémoglobine et la granulation α sont basés uniquement ou presque sur le fait que ces deux substances possèdent les mêmes propriétés tinctoriales. C'est peu assurément comme argumentation, et il nous semble bien difficile d'appuyer un raisonnement sur ce fait unique, car, comme le dit Renaut, « l'action de l'éosine sur les globules rouges, excellente pour montrer la répartition de l'hémoglobine dans le disque de ces derniers, ne saurait être cependant considérée comme démontrant l'existence de celle-ci au sein des autres éléments anatomiques, tout particulièrement dans les globules blancs. Il est, en effet, beaucoup de substances grasses qui se colorent exactement comme l'hémoglobine en présence de l'éosine ; la plupart des graines des cyclostomes sont dans ce cas... » Ainsi

donc, en se basant sur les seules réactions histo-chimiques, on peut affirmer que la granulation α n'est pas de l'hémoglobine. Cette assertion nous servira plus tard pour réfuter des théories nombreuses données sur le rôle et la fonction des éosinophiles.

En résumé, si ces granulations ne sont ni du glycogène, ni de la graisse, ni de l'hémoglobine, quelle peut être leur essence ? La question, comme nous l'avons dit en commençant, n'est pas simple. Cependant, nous remarquerons la résistance de ces granulations à tous les agents dissolvants : ce fait est absolument remarquable et rapproche les corps α des substances albuminoïdes ; l'intensité elle-même de la coloration est encore un signe de rapprochement, car les substances albuminoïdes prennent toujours les colorants d'une façon particulièrement accentuée. Enfin, ces corps réfringents présentent la réaction dite *xanthognotéique* : lorsqu'on les met en présence d'AzO^3H concentré, ils prennent une coloration jaune, et la teinte devient plus forte quand on ajoute de l'ammoniaque. Weiss et Lœwit estiment qu'il ne saurait y avoir d'autre interprétation possible, car il est bien difficile de trouver quelque autre terme de comparaison entre les grains α et des corps chimiques définis. C'est aussi l'avis de la grande majorité des chercheurs. Il ne peut s'agir, bien entendu, que de substances albuminoïdes fort complexes, sur lesquelles on est encore mal fixé.

Renaut affirme que certaines graisses peuvent se colorer exactement comme les granules éosinophiles par le picrocarminate d'ammoniaque et même par l'éosine, « tel, par exemple, le globe graisseux des vésicules adipeuses

des ammocètes et des lamproies » ; il est vrai, toutefois, que l'acide osmique donne alors une couleur noire caractéristique. Pour lui, les globules oxyphiles seraient chargés d'une substance particulière représentant « un stade intermédiaire entre les granulations protéiques et les granulations graisseuses ». Ranvier incline à croire que ce sont les homologues des corpuscules vitellins, et cette opinion est partagée par Erlich et Heidenhain, *en sorte qu'il faut admettre pour la granulation α une essence azotée de nature albuminoïde.* Du reste, nous n'irons pas plus loin dans cette définition : nous ne dirons pas que ces substances doivent jouer un rôle dans la nutrition, que ce sont des matériaux de réserve, car nous ne sommes pas en mesure de le confirmer, et d'ailleurs, nous inclinons à croire qu'il en est tout autrement.

II. — Il ne suffit pourtant pas d'avoir établi que la cellule éosinophile est composée de substances albuminoïdes : il faut, pour arriver à une conception juste du rôle physiologique de ce globule, démontrer que la granulation est bien un produit individualisé, sécrété par le protoplasma cellulaire d'une façon toujours identique, et qu'il est impossible de l'assimiler aux autres granules leucocytaires ; bref, qu'elle possède sa spécificité.

Nous avons vu, en étudiant la classification des globules blancs du sang, que l'on divisait ceux-ci en granuleux et non granuleux, les premiers étant représentés par les polynucléaires et les seconds par les lymphocytes et les mononucléaires. Nous savons, de plus, que ces deux séries possèdent une évolution génétique qui n'a rien de commun et nous avons fait de l'oxyphile un leucocyte

absolument distinct du petit lymphocite ou du mononucléaire. Cependant, il nous faut revenir sur cette question, en nous plaçant cette fois-ci à un point de vue différent.

Les partisans de la théorie dualiste prétendent que jamais les leucocytes granuleux ne pourraient dériver de la série lymphatique, pour la seule raison que le lymphocyte ne renferme pas de granulations. S'il en est ainsi, la réponse serait nettement affirmative ; mais est-il absolument démontré que la petite cellule lymphatique est dépourvue de granulations ? Michaëlis et Wolf ont récemment décrit des granulations manifestement visibles dans le protoplasma des lymphocytes et des mononucléaires. Pour eux, le granule ε n'est pas spécial au polynucléaire, puiqu'on le retrouve dans presque tous les leucocytes.

Plus près de nous encore, Mesincescu a repris ces recherches, et, par des méthodes de coloration très précises et très minutieuses (procédé de Romanowski modifié), il a retrouvé ces granulations neutrophiles dans les mononucléaires et les lymphocytes du sang du cobaye, du lapin, du chien et de la souris blanche ; il conclut naturellement que la faculté d'élaborer des granulations neutrophiles n'est pas l'apanage des leucocytes migrateurs.

S'il est impossible de mettre en doute la véracité de ces auteurs, dont les résultats sont, du reste, vérifiés par des expériences très précises, il semble donc admis que, dans certaines conditions, sous l'influence de certains réactifs, il est possible de faire apparaître des granulations dans l'intérieur d'un protoplasma que l'on croyait jusqu'alors n'en pas contenir. C'est donner en démonstration que le

polynucléaire neutrophile, comme tout autre leucocyte granuleux, ne possède pas l'origine que nous lui avons reconnue ; le même raisonnement pouvant s'appliquer, par hypothèse, à l'éosinophile, c'est dire que le lymphocyte n'est qu'un premier degré dans l'évolution de la cellule granuleuse, puisqu'il contient déjà des granulations. Que devient alors l'unicisme d'Erlich? On conçoit, en effet, sans peine, que la petite cellule lymphatique primitivement spécialisée, possédant déjà les corps réfringents du leucocyte adulte, évoluera, modifiera son noyau et son protoplasma pour aboutir finalement au polynucléaire type, dont les granules sont absolument identiques.

De prime abord, certains faits semblent confirmer cette manière de voir, même en l'appliquant aux éosinophiles. Le lymphocite contient des granulations ε : admettons-le ; mais, dans des conditions spéciales, la granulation neutrophile peut se colorer en rouge, tout comme les corps α ; le pseudo-éosinophile lui-même, pour certains auteurs, n'est pas autre chose que l'équivalent du neutrophile des mammifères. Dans ces conditions, pourquoi le polynucléaire à grosses granulations ne subirait-il pas aussi une évolution identique à celle de son voisin ? Le système dualiste semble fortement compromis.

Nous ne le pensons pas pour notre part. De ce que le lymphocite et le mononucléaire contiennent des granulations (le fait nous paraît indiscutable et peut-être arrivera-t-on à les déceler couramment, quand on saura mieux les rechercher), s'ensuit-il nécessairement qu'ils doivent représenter la cellule souche du leucocyte polymorphe ? Cela n'est pas démontré. Qu'ils contiennent des granula-

tions, c'est leur droit — si nous pouvons nous exprimer ainsi — au même titre que ce dernier; mais, dans l'organisme, le substratum différentiel de certaines cellules paraît identiquement le même en apparence. Pour ne parler que des éosinophiles, ne voit-on pas les globules du sang et certaines cellules du foie en dégénérescence prendre des granulations acidophiles? Faut-il les identifier pour cela? Non assurément, et, pour en revenir aux lymphocytes, comment assimiler ceux-ci à des formes si manifestement dissemblables quant à leur origine, quant à leurs propriétés physiologiques (amiboïsme, phagocytisme, chimiotaxie spéciale), quant à leur rôle dans l'économie?

Dès lors, quelle interprétation donner à ces granulations nouvellement décrites dans les globules blancs mononucléés? Il est, pour le moment, difficile de le dire, mais il faut se borner à constater une particularité que beaucoup d'auteurs, à défaut d'interprétation plausible, voudraient nier, particularité qui doit être spéciale aux lymphocytes, comme elle est particulière aux polynucléaires. Chaque protoplasma peut, en définitive, se singulariser comme il lui plaît, en vue d'un but que nous ne connaissons pas. Il faudra simplement supprimer à la théorie d'Erlich et Denys un argument qui, certes, n'avait pas, comme nous venons de le voir, une valeur absolue dans la démonstration et ne plus dire que les leucocytes de la série myélogène et ceux de la série lymphogène représentent deux classes très dissemblables de globules, parce que les uns renferment des granulations et les autres n'en contiennent pas. D'autres particularités suffisent amplement à différencier ces deux espèces.

Nous en arrivons donc à considérer toujours le polynucléaire oxyphile comme un type nettement distinct de la série lymphatique, prenant naissance dans la moelle osseuse; mais il est permis de se demander, à l'heure actuelle, si la granulation α ne représente pas, en définitive, un moment dans la série des transformations des autres granulations; si, même, l'éosinophile ne serait pas l'élément blanc le plus parfait du sang. C'est, en somme, reposer toute la question de spécificité sous une autre forme.

Morphologiquement, entre la granulation neutrophile ε et la granulation acidophile existent des différences capitales sur lesquelles nous avons suffisamment insisté dans notre première partie; mais certains auteurs, Gulland, Kantack et Hardy nient le caractère neutrophile de la granulation ε. Les colorants neutrophiles, employés par Erlich, disent-ils en substance, sont de véritables solutions acides; « les grains dits neutrophiles sont, en réalité, de véritables granulations acidophiles, ce sont des oxyphiles fins. » Voilà un premier argument qui, pour ces chercheurs, semblerait devoir faire considérer les granules éosinophiles comme le produit « du développement complet de la maturation des fines granulations du protoplasma, des leucocytes à noyau polymorphe ».

Un second argument est fourni par ce fait que, sur certaines préparations de sang, les granulations ε se teintent quelquefois encore par l'éosine. Hirschfield a remarqué, en effet, que le triacide teintait de rouge bon nombre de granulations neutrophiles des animaux. Grünwald n'a-t-il pas décrit des petits corps arrondis, très fins, difficilement décelables, c'est vrai, mais se colorant

parfaitement bien par l'éosine et auxquels il a donné le nom d'hypéosinophiles?

Enfin, le dernier argument est fourni par la connaissance des cellules à fines granulations oxyphiles du sang du lapin et du cobaye : en sorte que les grains α ne seraient plus des corps individualisés ; ils dériveraient tout simplement de transformations successives d'autres granules existant déjà.

Il y a dans tous ces raisonnements une part de vérité, puisqu'ils sont basés sur des faits expérimentaux ; mais il y a peut-être aussi trop de subtilité. Nous ne parlons pas encore du dernier argument que nous réfuterons tantôt. Quant aux premiers, ils ne résistent pas à la discussion. Admettons, avec Gulland, que les solutions colorantes dites neutrophiles soient acides, et procédons avec elles à la coloration des polymorphes et des éosinophiles : les uns prennent une belle teinte rouge, les autres se colorent à peine. L'affinité des microsomes de ces cellules pour l'éosine est donc bien différente et il nous semble difficile de les assimiler. De même qu'il ne saurait être permis de les identifier parce que, quelquefois, les neutrophiles se colorent en rose. Pourquoi ne pourrait-il pas en être ainsi? Certains procédés de fixation favorisent peut-être des changements intermicellaires des granulations ; certains colorants, suivant la durée et l'intensité des procédés, déterminent peut-être des combinaisons chimiques ; il se peut même que la seule altération du sang dans certains états pathologiques favorise ces mutations dans la structure micro-chimique des granules. Il n'en reste pas moins certain qu'en se plaçant dans des conditions identiques —

fixation à la chaleur à 110° et passage au triacide — les images sont toujours superposables ; le polynucléaire neutrophile ne ressemblera jamais à la cellule éosinophile et celle-ci conservera les caractères d'individualité que nous lui avons reconnus au commencement de notre étude. Comme le dit très justement M. Levaditi, « il n'est pas concevable qu'un même procédé de fixation, la chaleur, appliqué à des principes supposés identiques quant à leur constitution chimique, puisse aboutir à des écarts aussi marqués... Il faut admettre que l'action de ces agents fixateurs porte sur des éléments éminemment dissemblables pour que le résultat soit si différent. »

Le même raisonnement pourrait s'appliquer à ce que Grunwald appelle les hypéosinophiles. Nous ne concevons pas, au juste, à quoi peuvent correspondre ces formations spéciales ; cependant il n'est pas impossible d'admettre qu'avec une méthode appropriée et différente on puisse obtenir des degrés de coloration. Et c'est ce qui semble se produire dans le cas particulier : on ne trouve pas, en effet, ces granulations en les fixant par la chaleur, l'alcool, l'éther, le sublimé ; le séchage à l'air seul, permet de les découvrir. Il y a, du reste, une très grande dissemblance entre celles-ci et les grains α, puisqu'elles se dissolvent dans les acides à l'encontre de ces derniers.

Il y a dans tout cela des subtilités qui ne prouvent pas grand'chose. Le chimisme de tous ces corps peut très bien varier dans certaines circonstances et ces variations permettre la représentation d'images un peu différentes des premières. S'ensuit-il que toutes les granulations soient pour cela de même nature et qu'il faille assimiler

ces dernières images à d'autres qui ne se montrent qu'avec des méthodes toujours identiques et qui ne varient pas? Ce qu'il faudrait plutôt démontrer, c'est qu'il existe véritablement dans le sang des intermédiaires entre le polynucléaire polymorphe et l'éosinophile, ou mieux entre la granulation ε et la granulation γ. Or, les partisans de la théorie des transformations successives soutiennent le fait et ils n'en veulent pour preuve que l'existence de la granulation amphophile. Nous en arrivons ainsi au dernier et au plus sérieux de leurs arguments.

Puisque, disent-ils, dans un même leucocyte, la granulation se colore tantôt en bleu et tantôt en rouge: puisqu'on a démontré (Arnold et Bettmann) que, dans un même élément, des grains neutrophiles coexistent avec des formes granulaires oxyphiles; puisque, enfin, Erlich lui-même et d'autres (Levaditi, Jolly) ont décelé, dans le même protoplasma des granulations possédant des affinités colorantes inverses, pourquoi admettre encore qu'il puisse exister des leucocytes granuleux spécialisés? Il est préférable de dire, avec Arnold, Bettmann et Müller, que toutes les granulations passent par des phases diverses de développement et qu'il existe entre elles de nombreux stades intermédiaires.

Il semble qu'il faille considérer ainsi la solution du problème qui, dès lors, se trouve simplifié: mais, malheureusement, les preuves de constatation ne suffisent pas: il faut encore fournir des arguments probants, et la question demande un examen plus serré et plus approfondi.

Si l'on admet que les diverses granulations ne représentent que des stades successifs, on peut se demander où

s'arrête le degré ultime de l'évolution? Quel est le microsome qui représente la formation dernière dans un leucocyte donné? Prenons, par exemple, une cellule contenant à la fois des grains acidophiles, basophiles et neutrophiles : laquelle de ces trois variétés doit être considérée comme de première ou de dernière formation? Faudra-t-il dire que la granulation δ est à l'origine de l'α, ou que, primitivement, la granulation ε passe par les stades basophiles et acidophiles? Admettons-le encore par hypothèse. Mais alors, si nous faisons le même raisonnement pour la granulation δ, nous pouvons tout aussi bien dire, sans crainte d'être contredit, que le microsome α est à l'origine du microsome basophile. Nous sommes ainsi amené à faire un raisonnement illogique et absurde.

En second lieu, de ce que le granule amphophile possède une affinité double pour la base et pour l'acide, s'en suit-il qu'il ne soit pas spécifique? Faut-il considérer les microsomes β, α, γ, comme réductibles l'un dans l'autre? Non ! Si la granulation β est acidophile, dit Dominici, « c'est à sa façon et non à la manière de la granulation α. En effet, après fixation du sang par les vapeurs d'acide osmique en solution à $\frac{1}{50}$ et à la température de 37°, colorons le sang desséché par un mélange d'éosine et d'orange G ; nous constaterons ce fait paradoxal : les granulations amphophiles ou β (les pseudo-éosinophiles cependant) se teignent en rouge vif, car leur affinité pour l'éosine est plus marquée que pour l'orange G. Inversement, les granulations acidophiles ou α (les véritables éosinophiles, suivant la nomenclature actuelle) se teignent en

orange rouge ou en orange pur, car leur affinité pour l'orange G est plus grande que pour l'éosine. Nous dirons maintenant que la granulation amphophile est basophile, suivant une modalité propre et non à la façon de la granulation γ de la mastzelle. En effet, après une métallisation du sang desséché par les vapeurs d'acide osmique, la granulation amphophile devient réfractaire à la coloration par les colorants basiques, tandis que l'affinité tinctoriale de la granulation γ pour les teintures en question est conservée sinon accrue. »

Il y a donc une différence absolue entre l'éosinophile et l'amphophile ; du reste, les grains β sont dissous par les solutions acides, auxquelles, nous l'avons vu, résistent énergiquement les granulations α.

Allons plus loin encore. Nous avons vu, dans notre premier chapitre, combien les polynucléaires neutrophiles pouvaient simuler quelquefois les α. Jolly, en effet, a constaté que la granulation ε peut se teinter en rouge par l'éosine, et Dominici a remarqué, à son tour, que cette même formation granulaire prenait une coloration violette par les bleus basiques, tout comme la granulation amphophile. Qu'est-ce à dire ? Tout simplement qu'il n'y aurait peut-être pas lieu de différencier la granulation amphophile du lapin des grains ε de l'homme. Tous les deux possèdent, à certains moments, les mêmes caractères chimiques et tinctoriaux, et Mesincescu, tout récemment, arrive à des conclusions formelles sur ce sujet. Mais nous remarquerons que la granulation ε n'est amphophile qu'à un stade peu avancé de son évolution, c'est-à-dire dans les myélocytes ; à une période ultérieure, elle ne l'est plus.

Il semble que, dans l'évolution philogénique, le progrès se fasse proportionnellement dans toutes les parties de l'organisme; en effet, tandis que, chez le lapin, le polynucléaire s'est arrêté définitivement au stade amphophile, chez l'homme, il a continué la série des mutations : l'amphophile n'est plus alors représenté comme un type défini de leucocyte.

Cependant, Gulland, Kantack et Hardy pensent que la granulation ε ne devrait pas recevoir la dénomination de neutrophile pour les raisons que nous avons déjà indiquées. N'est-ce pas jouer sur les mots que de parler ainsi, car, quand bien même, dit Jolly, « on accepterait la manière de voir des auteurs anglais, il n'en resterait pas moins ce fait qu'entre l'affinité pour les couleurs acides, pour l'éosine en particulier, de ces deux sortes de grains (α et ε), il existe une différence considérable et qu'il nous semble bien difficile de trouver, entre les deux, dans le sang, des formes de passage réelles. »

On a bien rencontré des microsomes basophiles coexistant dans des leucocytes avec des microsomes ésinophiles! Cela ne prouve pas la coexistence, dans cette cellule, de la granulation α et δ. Pour démontrer ce fait, il faudrait prouver que la granulation basophile surajoutée est identique à la vraie δ, non seulement par sa colorabilité, mais encore par sa morphologie et surtout par ses propriétés chimiques (solubilité, insolubilité). Ainsi, par exemple, Arnold trouve des granulations basophiles à côté des granulations α ou βE, mais ces granulations n'étant pas métachromatiques ne sont pas identiques aux α. Engel rencontre, dans la même cellule, des granules δ, ε et α;

les caractères histochimiques n'étant pas donnés, il est impossible de savoir si les granules surajoutés sont de véritables ε et α.

En résumé, la granulation ε n'est pas plus un acidophile qu'un basophile : elle constitue, elle aussi, une classe à part. Elle ne se rapproche de l'amphophile du lapin que parce qu'à un moment de sa genèse, elle a été amphophile, mais, quand on la décèle ainsi, c'est toujours à l'état myélocytique, c'est-à-dire à une période embryonnaire. *Il n'est donc pas démontré que deux granulations distinctes et classées puissent coexister dans le même élément.*

Toutefois, il est bien certain qu'une même cellule peut contenir des granules diversement colorables. Quelle est alors leur signification ? Erlich, ayant trouvé des grains indulinophiles dans les éosinophilesjeunes, ayant constaté que ces granulations avaient les réactions chimiques des α et que, déshydratées, elles devenaient franchement éosinophiles, a pensé qu'il s'agissait de formes jeunes en voie de développement. On sait que d'autres éléments, les hématies, sont polychromatophiles avant de devenir acidophiles. Bettmann pense que la présence des granulations basophiles est le signe d'un processus dégénératif. Levaditi, tout dernièrement, a observé des mastzellen qui contenaient des granulations coloriées en violet rougeâtre par le triacide, ou rouge violacé par l'éosine bleu de méthylène méthylal. Elles se rapprochent des ε, non seulement par leurs affinités tinctoriales, mais encore par leur solubilité dans la potasse à 2 pour 100 et dans l'acide acétique à 3 pour 100. Elles en diffèrent par le ton plus rouge de leur coloration au triacide, par leur insolubilité dans

l'eau distillée et par leur dimensions plus grandes. Différentes des δ par leur colorabilité et par leur taille, elles s'en rapprochent par leur solubilité dans l'acide acétique. Levaditi pense qu'il s'agit de granulations nouvelles sans relation avec les granulations connues.

Quoi qu'il en soit, ceci nous intéresse peu et ne rentre pas dans le cadre de nos recherches ; nous retiendrons, simplement, que l'identification des granulations entre elles est chose impossible. On ne trouve aucune forme de passage, aucun intermédiaire permettant de penser à leur évolution périodique par transformation des unes dans les autres. Donc, encore une fois, le leucocyte oxyphile est une espèce bien définie. D'ailleurs, tout jure avec l'hypothèse de la non-spécificité : les propriétés tinctoriales, les qualités chimiques, les caractères microscopiques et la présence de ces corpuscules dans des leucocytes toujours adaptés à des fonctions identiques (mastzellen-leucocytose, neutrophilie, éosinophilie).

Si nous avons insisté, à dessein, sur ces détails, c'est pour bien spécifier que si le globule éosinophile est une cellule indépendante de toutes les autres, il doit cette personnalité à sa granulation, c'est-à-dire non pas aux parties constituantes de son noyau, mais à son protoplasma. Il en est, du reste, ainsi constamment dans l'organisme ; c'est toujours le protoplasma qui différencie les variétés cellulaires.

Une dernière question se pose à l'esprit : cette granulation α est-elle partie constituante du protoplasma ? Faut-il, au contraire, la considérer comme une élaboration protoplasmique ? Nous verrons plus loin toutes les hypo-

thèses qui ont été émises dans un sens ou dans un autre, car toutes se rattachent au rôle physiologique de l'éosinophile. Mais nous dirons par avance qu'il est bien difficile de ne pas considérer les grains acidophiles comme des élaborations intra-cellulaires : nous n'en voulons pour preuve que cet essaimage, si manifeste, sur lequel a insisté Bonne, qu'ont décrit tous les auteurs qui se sont occupés de l'hématologie et sur lequel nous avons insisté à maintes reprises : nous n'en voulons pour démonstration encore, que ce fait observé par Jolly de leucocytes oxyphiles perdant leurs granulations, puis les reprenant pour reformer un globule type. A ce propos, nous pensons qu'après cette issue des corps réfringents le protoplasma en a reformé de nouveau, tout comme certaines cellules glandulaires secrètent des produits qui sont ensuite chassés et se dissolvent dans le milieu ambiant. Tous ces faits confirment donc l'opinion de Ranvier, qui considérait les leucocytes comme des glandes unicellulaires mobiles.

CHAPITRE SECOND

ROLE DE L'ÉOSINOPHILE DANS L'ÉCONOMIE

I. — Réfutation des hypothèses.

Nous sommes donc amenés à considérer la granulation oxyphile comme un produit particulier et spécialisé d'élaboration du protoplasma leucocytaire, produit bien distinct des formations ζ, ε, ϑ, chimiquement et morphologiquement. Cette granulation, très probablement d'essence albuminoïde, joue un rôle essentiel dans la physiologie hématique et, aussi, dans la pathologie générale, puisque le leucocyte éosinophile est un produit normal du sang, puisqu'il possède sa pathologie à lui, aussi distincte des autres que lui-même est dissemblable des autres globules blancs.

Nous en arrivons ainsi à notre dernier point d'interrogation. Ce globule lui-même possède, si nous pouvons nous exprimer ainsi, une fonction bien elle-même aussi. Quelle est-elle ?

Des théories innombrables ont essayé de donner la solution d'un problème qui est loin d'être facile. Nous essayerons de mettre un peu d'ordre dans ces vues de l'esprit plus ou moins scientifiques. Nous ne nous attarderons pas également sur toutes et nous insisterons seu-

lement sur les hypothèses qui, de prime abord, paraissent les plus vraisemblables et les plus plausibles : les autres ne recevront qu'une courte mention.

Ce chapitre nous permettra de démontrer encore ce que nous avons posé plus haut comme résolu, à savoir que les grains acidophiles ne sont pas parties constituantes du protoplasma, mais bien des productions élaborées par le cytoplasme, que ce ne sont pas des formations d'origine exogène, mais endogène.

Avant toute chose, il nous faut dire quelques mots d'hypothèses anciennes, plus ou moins bizarres, basées sur des raisonnements théoriques, et qui deviennent ainsi de véritables digressions dans le domaine de la philosophie pure plutôt que des discussions médicales. Leur originalité et leur priorité nous font un devoir de les reproduire.

Altemann a édifié tout un système de biologie cellulaire sur une considération très simpliste, mais qui l'est peut-être un peu trop. Pour lui, une cellule est composée de corpuscules menus qui ne sont autres que les granulations. Ces granulations représentent, en définitive, autant d'unités vivantes qu'il appelle « bioblastes », unités qui, par leur réunion, impriment à la cellule un caractère pour ainsi dire spécifique. Ces bioblastes possèdent, en effet, des rôles nombreux et importants à remplir dans l'économie : les uns président aux destructions organiques : d'autres aux phénomènes de synthèse : quelques-uns (les éosinophiles entre autres) à ceux d'oxydation, etc... Il nomme ces derniers des « zonophores » ou convoyeurs d'oxygène. Bref, chaque unité concourrait à la physio-

logie générale de l'élément et ainsi s'assurerait la synthèse des processus cellulaires.

Cette *théorie des bioblastes* eut un grand retentissement et fit de nombreux adeptes. Bien entendu, elle pouvait s'appliquer à toute cellule granuleuse. Mais Weiss modifia légèrement les idées d'Altemann : « Il existe, dit-il, dans la moelle des os normale, de ces zooglées de bioblastes » (éosinophiles) : « dans cet organe de formation du sang, elles sont en état de constant développement. Il se forme continuellement du protoplasma pour ces corps cellulaires où les granulations s'absorbent dans le reste de la substance et ne peuvent plus réapparaître que par des moyens artificiels. Alors que, normalement, il n'arrive dans le sang que quelques rares spécimens de ces formes de zooglées, dans les processus pathologiques ou bien l'apport peut atteindre de grandes proportions, ou il se produit, au contraire, un arrêt dans la transformation des colonies en cellules hyalines. Nous trouvons alors dans le sang tous les degrés et toutes les formes de cellule à granulation. Quand, de la forme de zooglées, on passe à celle de protoplasma finement granuleux, les réactions des granulations changent aussi. »

Weiss considère donc la granulation α comme l'élément noble caractéristique du leucocyte ; pour lui, le protoplama et le noyau sont accessoires et surajoutés. Mais son point de départ est purement fantaisiste, comme d'ailleurs celui d'Altemann. Il est paradoxal, et ce n'est rien expliquer que de dire : tous les corps réfringents sont des unités vivantes, et, de plus, il n'est pas prouvé qu'ils doivent nécessairement présider aux processus cellulaires.

Par essence, la cellule étant douée du principe vital, chacune de ses parties constituantes vit à l'instar de sa voisine ; mais le même raisonnement possédant une égale valeur, si, au lieu de considérer l'ensemble de la cellule, on prend la granulation elle-même, chaque partie constitutive de celle-ci, chaque molécule, chaque atome, possède également ce principe vital, si bien qu'on pourrait diviser à l'infini, et chaque infiniment petit serait encore un bioblaste. Dans ce cas, vouloir localiser dans une partie quelconque de la matière le potentiel vital, c'est vouloir subordonner la vie à un agrégat moléculaire, ce qui, par hypothèse, est loin de satisfaire l'esprit. Altemann n'explique donc rien à notre avis. Si les corps réfringents α ont un rôle à jouer dans l'économie, ce n'est pas parce qu'ils sont vivants, mais ils sont vivants parce qu'ils ont un rôle à jouer, ce qui est bien différent.

Quant à l'hypothèse de Weiss, il faudrait répéter tout ce que nous avons dit jusqu'ici pour la réfuter. Cet auteur fait dériver les neutrophiles et toutes les formes granulaires d'un complexus primitivement unique dans son espèce ; pour lui, l'oxyphile n'est pas autre chose qu'une granulation transformée. Nous avons vu l'inexactitude de cette conception. Weiss prend d'ailleurs pour des formes de passage et de transition dans le sang ce qui, en réalité, représente des types bien définis.

Brucke, bien avant ces auteurs, avait émis des idées à peu près analogues : la cellule, d'après lui, est aussi indivisible que l'atome, au point de vue chimique. C'est un organisme élémentaire, constitué par une série de substances fondamentales, d'aspect hyalin, les seules néces-

saires, indispensables à son existence. Puis, accessoirement, il s'y ajoute des granulations qui, pour Brucke comme pour Schultze, ne prennent aucune part à la constitution du protoplasma. Schwarze prétend même qu'elles ne représenteraient qu'un produit artificiel de réaction histochimique.

Arnold adopte une théorie à peu près identique : tenant compte de l'ordonnance des granules en chaînette et de leurs rapports avec les parties cellulaires stables, il admet que ce sont des *plasmosomes transformés*. Guland est du même avis. Remarquons que la disposition en chaînette est loin d'être la disposition ordinaire, sauf chez quelques rares espèces animales ; de plus, cette théorie n'est fondée sur aucun fait précis qui puisse la faire accepter.

Aussi, ne nous attarderons-nous pas dans des discussions stériles. Du reste, toutes ces théories ne préjugent en rien de la fonction des granulations. Nous retiendrons simplement ce fait, c'est que Brucke, Schultze et même Schwarze ne considèrent pas les corps réfringents comme partie constituante du protaplasma. C'était l'avis de Weiss, c'était aussi celui d'Altemann, quand il disait : « Toute substance vivante est composée de granulations ; elles sont de véritables organismes fondamentaux et élémentaires : le protoplasma d'une cellule est une colonie de bioblastes dont les éléments sont unis par une substance fondamentale indifférente. »

Disons cependant qu'à côté de ces opinions, il en existe de contradictoires, mais moins nombreuses. Ce sont celles de Tromann et Heitzmann, qui assignent au protoplasma une structure cellulaire, les granulations formant

des points nodaux des mailles qui les constituent. Dans cette hypothèse, les granulations grosses et minces *servent à la construction du noyau,* car elles contiennent, d'après certains auteurs, de la nucléine modifiée.

Toutes ces hypothèses pèchent par leur défaut de précision. Comment aurait-il pu en être autrement, à cette époque où les progrès histo-chimiques commençaient à peine à se dessiner ? Préciser la nature des leucocytes et surtout le rôle des corpuscules réfringents était bien difficile ; il fallait alors demander à la philosophie, c'est-à-dire à des vues doctrinales ce que ne pouvaient enseigner les méthodes expérimentales.

C'est après les belles recherches d'Erlich que l'on put se lancer, plus utilement, dans la voie des déductions ; mais, là encore, au début, on eut trop de tendance à rapprocher, sur de simples aspects microscopiques, des formations très dissemblables, et à assigner à une granulation d'essence inconnue le rôle d'un autre microsome défini, sous prétexte que tous les deux prennent certains colorants d'une façon identique.

De ces rapprochements peu scientifiques sont nées beaucoup d'erreurs qu'il est facile d'argumenter.

Les granulations contenant du fer, prenant les mêmes réactifs que l'hémoglobine, avaient été, nous l'avons vu, identifiées pour Pouchet et Hayem à cette dernière substance. De là sont nées deux opinions opposées, basées toutes deux sur cette interprétation. Certains, avec Donain, faut jouer aux éosinophiles un rôle dans l'hématopoièse ; pour l'auteur anglais, les hématoblastes ne seraient pas autre chose que des hématies

nouvelles, issues des leucocytes oxyphiles, lesquels secréteraient véritablement des globules blancs : ce seraient les *régénérateurs du sang.*

Tout ce que nous savons sur la genèse et l'évolution, aussi bien de l'hématie que de l'éosinophile, permet d'éliminer rapidement cette hypothèse. En second lieu, est-il prouvé que les hématoblastes représentent les stades précurseurs du globule rouge? Nous croyons qu'il n'en est rien et, pour nous, les hématoblastes de Hayem ne seraient vraisemblablement pas autre chose que des débris cellulaires de leucocytes morts ; nous n'en voulons pour preuve que l'absence des formes de passage reliant l'hématie à l'hématoblaste, et la morphologie si particulière de ceux-ci, indice, à peu près certain, de figures de désagrégation. Les hématies, du reste, ont une origine toute particulière, bien établie depuis les découvertes de Neumann, et il suffit de se rapporter aux travaux de Malassez (*Archives de méd. exp.* 1882) pour se convaincre combien profonde est la différence entre globules rouges et blancs.

D'autres auteurs pensent qu'il s'agit de cellules renfermant *des débris de globules rouges* et qu'elles sont chargées de débarrasser le sang des hématies dégénérées. Parmi eux, Klein (1898-99), se fondant sur un cas de pleurésie hémorragique avec forte éosinophilie de l'exsudat et du sang, pense que la présence des cellules oxyphiles dans des foyers inflammatoires et des tissus pathologiques n'est pas le symptôme d'une irritation spécifique, mais la conséquence d'épanchements sanguins ou d'inhibition des tissus par de l'hémoglobine plus ou

moins altérée. Ces cellules ne sont pas des éléments neutrophiles qui, en se chargeant d'hémoglobine, ont acquis des granulations nouvelles ; le processus se passe exclusivement dans les tissus et les néoformations inflammatoires. De là, émigrent dans le sang des cellules éosinophiles ; l'éosinophilie du sang serait donc toujours secondaire. Avec cette hypothèse, l'oxyphilie ne serait pas un phénomène pathologique, mais la conséquence d'une fonction purement physiologique des leucocytes. De là vient qu'on trouve dans les tissus normaux, surtout le sang et la moelle osseuse, un grand nombre d'éosinophiles soumis à des oscillations.

Pouchet pense que les leucocytes absorbent les globules rouges et que les granulations ne sont pas autre chose que des hématies : « On doit, dit-il, continuer à considérer les granulations des leucocytes en question (éos.) comme formées de substances hémoglobiques, peut-être plus ou moins riches en eau de constitution... On pourrait ainsi rapprocher cette formation des grains α de certains phénomènes qui se passent dans les fièvres intermittentes, dans la cachexie palustre : on constate, en effet, que des globules blancs absorbent des globules rouges. »

Pourquoi citer encore des noms ; le raisonnement est à peu près toujours le même.

Il est aisé de saisir ce qu'a d'erroné l'hypothèse de Klein, au point de vue génétique de l'éosinophile. Nous en avons suffisamment parlé au chapitre de l'éosinophilie locale ; nous dirons simplement que les granulations oxyphiles ne sont pas des globules rouges ou des débris

hématiques. Ce n'est pas à dire par là que jamais les leucocytes n'absorbent l'hématie : Hardy et Lem Boon Keng ont remarqué que, sur du sang de grenouille curarisé, les globules blancs absorbent les rouges, et que ceux-ci se colorent par l'éosine. C'est, du reste, un fait d'expérimentation assez facile à reproduire. Mais, d'un autre côté, il est extrêmement rare de trouver cette surcharge hémoglobique dans le sang circulant ; le processus siège surtout dans les éléments de la rate, et il serait fort curieux d'observer dans le milieu hématique cette proportion si élevée et toujours constante de 3 éosinophiles pour 100 ; on sait d'ailleurs qu'un leucocyte n'absorbe jamais plus d'un seul globule rouge. Or, si l'on admet que les granulations α sont des débris d'hématies, il semble bien étrange que ces déchets continuent à conserver leur forme régulière, toujours identique phylogéniquement (bâtonnets chez certaines espèces, corps ovoïdes ou ronds chez d'autres), en nombre sensiblement égal, et de volume à peu près invariable. Il y aurait là une anomalie, car on comprendrait mal comment des fragments globulaires, absorbés pour être détruits, se présenteraient toujours sous le même aspect de corps arrondis ; pourquoi cette forme géométrique constante au lieu des formes de passage, indice des séries de transformations successives à des degrés différents. Enfin l'absorption de l'hémoglobine aboutit à la destruction de cette substance qui se résout en pigments divers. Cela ne peut se faire sans une série de changements qu'on ne décèle pas dans les éosinophiles.

Du reste, les propriétés chimiques de l'hémoglobine

ne sont pas celles de la granulation α, l'une se dissolvant dans l'eau et dans la glycérine, l'autre résistant à l'action de ces agents. Il est donc tout à fait impossible d'interpréter la fonction éosinophilique dans le sens qu'auraient voulu lui donner Pouchet et Donain. La cellule oxyphile ne préside pas plus à la naissance qu'à la mort du globule rouge.

Peut-être, les granulations représenteraient-elles *des microbes ou des bacilles inclus* dans un élément qui les détruit. Cette opinion fut soutenue par Rawitz et par Mesnil, après que Metchnikoff eût démontré que, dans une cellule phagocyte, le bacille pouvait se colorer en rouge par l'éosine, au lieu de se colorer par le bleu de méthylène. Ce qui engage l'auteur allemand à défendre cette opinion, c'est qu'il a constaté, chez certains poissons, des granulations α revêtant quelquefois une forme allongée ou en bâtonnet. Pour lui, ces bâtonnets sont des bactéries phagocytées (Bacterienhaltige Zellen).

Cette théorie a pour elle de vraisemblable qu'il est, en effet, possible d'apercevoir les bacilles, colorés en rouge, dans l'intérieur d'une cellule ; elle a contre elle un nombre considérable d'arguments irréfutables. Tout d'abord, les microbes inclus dans les leucocytes n'offrent jamais une affinité acidophile aussi intense : de plus, il est possible d'en observer quelques-uns à peine dans l'intérieur du protoplasma ; jamais, ils ne sont en nombre aussi considérable que le sont les grains α dans un leucocyte éosinophile. Quant aux bâtonnets, c'est précisément là une preuve qu'il ne saurait s'agir de bacilles : par le fait même qu'une même espèce animale possède toujours la même

forme de granulation, cette forme ne représente pas plus un microbe qu'elle ne représentait une hématie, pour la seule raison que l'on devait rencontrer des stades de transition multiples : à côté des bâtonnets, voir par exemple des corps ovoïdes ou déchiquetés, en régression, etc...

Mesnil, étudiant le mode de résistance des *Lacerta viridis* à la bactéridie charbonneuse, aurait constaté « avec la plus grande netteté la transformation des microbes en granulations éosinophiles ». Ils présentaient, non pas des phases de transformation, mais des phases de coloration, bleu, violet, rouge, etc... Ces faits prouvent tout simplement que ce qui a été constaté pour les bacilles n'a jamais été vérifié pour la granulation α, car nous avons suffisamment démontré que celle-ci était spécifique et que le type amphophyle n'était pas un stade précurseur de l'éosinophile.

Partageons, du reste, pour un instant l'avis de Rawitz. Comment alors expliquer la présence des éosinophiles normaux dans un sang physiologique, complètement dépourvu de microbes ? A l'état morbide même, comment se fait-il qu'au moment de la pullulation microbienne, l'éosinophile disparaisse du sang pour reparaître comme signe de santé, quand les agents pathogènes ont disparu ? Comment se fait-il encore que l'oxyphilie soit manifeste, surtout dans le parasitisme et les dermatoses, affections dans lesquelles le torrent circulatoire ne charrie jamais aucune bacille ? L'impossibilité de fournir une réponse satisfaisante à ces questions est la meilleure réfutation qu'il soit possible de donner à l'auteur allemand et à Mesnil.

Une hypothèse plus difficile à argumenter est celle qui consiste à voir dans les corps réfringents des *produits extracellulaires* provenant soit du noyau des globules rouges déjà absorbés par les leucocytes (ce sont les idées de Sacharoff) soit de débris nucléaires d'autres cellules, comme le veut Tettenhamer. Ce dernier a vu nettement chez les salamandres, dont les testicules étaient en voie de dégénérescence « que, par la dégénérescence des noyaux des spermatocytes, il se forme aux dépens de la chromatine une substance acidophile » ; de même, dans les organes lymphoïdes du cobaye, il a vu beaucoup de noyaux en dégénérescence et, dans ceux-ci, de la substance acidophile.

Tout cela est possible et même probable, mais, encore une fois, nous savons que la formation acidophile se rencontre diversement et abondamment dans l'organisme et qu'elle n'est pas particulière à l'oxyphile. L'hématie, la première, en offre un cas type et pourtant le globule rouge n'est pas la granulation α. Donc, vouloir généraliser un fait en s'appuyant sur un simple aspect de coloration, c'est faire preuve d'un raisonnement peu scientifique qui cherche à simplifier des faits fort complexes au lieu de les prouver. Le processus destructif? mais il se passe d'habitude dans d'autres tissus ou organes que dans le sang et, du reste, pourquoi toujours ces formes géométriques définies?

Après avoir réfuté ces diverses théories, il nous faut cependant faire quelques restrictions. Nous n'avons pas voulu dire que les faits observés par tous les auteurs aient été exagérés ou qu'ils ne soient pas exacts. Nous croyons, au contraire, par expérience personnelle, que le microbe,

l'hématie, les débris nucléaires sont acidophiles quelquefois à leur tour, comme les grains α ; mais ce ne sont pas des grains α : *les éléments qui renferment ces formations particulières sont des cellules éosinosiphilisées ; ce ne sont pas des leucocytes éosinophiles.*

A côté de la théorie qui voudrait faire de la granulation α un débris cellulaire, il faut en placer une autre, qui lui est presque superposable, quoique un peu différente. A vrai dire, nous n'avons pas connaissance de l'avoir vue nettement exposée dans quelque ouvrage ; mais elle nous est venue souvent à l'esprit, quand nous avons entrepris l'étude de l'oxyphile et nous l'avons entendu émettre bien des fois. D'après celle-ci le leucocyte éosinophile représenterait un *globule en dégénérescence* tendant à disparaître ; ce ne serait autre qu'un polymorphe aux approches de la mort, subissant une dégénérescence granuleuse.

Cette opinion défendable *a priori* paraît s'appuyer sur un faisceau de preuves fort judicieuses. La première est fournie par la clinique elle-même. Dans les infections ou les états aigus, l'éosinophilie apparaît dans le sang après la lutte de l'organisme, au moment où la polynucléose disparaît et où, par conséquent, les polynucléaires épuisés meurent et s'éliminent. Dans les dermatoses, ce sont les bulles qui fournissent la grande abondance d'éosinophiles : or, dans celles-ci, ne trouve-t-on pas des produits nombreux de dégénérescence, des débris épithéliaux ou autres, etc. ?... Cette constatation est justifiée, du reste, par l'abondance des oxyphiles dans les phlyctènes du vésicatoire, phlyctènes dans lesquelles s'accumulent également des cellules hydropiques et des éléments dégénérés. Enfin,

si l'expectoration asthmatique, tuberculeuse, si la sécrétion gonorrhéique se caractérisent par le rejet des éosinophiles, n'est-ce pas la meilleure preuve que ceux-ci ne représentent pas autre chose que des globules morts, comme le sont tous les éléments du pus ou des crachats ? Ainsi raisonne Ligouzat, quand il dit : « Il est probable que les leucocytes éosinophiles contribuent toujours à la lutte contre les agents pathogènes et qu'ils doivent, pour leur part, passer à l'état de globules de pus dans les différentes affections où nous les avons recherchés. »

La seconde preuve est basée sur les données anatomo-pathologiques. Quels sont en effet les caractères physiques de l'éosinophile ? Ce sont ceux d'une cellule dont le noyau, très pâle, peu riche en chromatine, se colore mal par les réactifs nucléaires, et dont le protoplasma est bourré de granulations remplissant tout l'intérieur de l'élément. Or une cellule en dégénérescence est une cellule dont le noyau fixe mal les colorants, avec un protoplasma identique à celui de ce leucocyte, car l'altération nucléaire s'accompagne toujours de modifications protoplasmiques, comme cela se passe dans la dégénérescence parenchymateuse. L'analogie s'accuse encore davantage, puisque ces formations se colorent en rouge par les couleurs d'aniline, sont insolubles dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, la térébenthine, et ne se teignent pas en noir par l'acide osmique, à l'instar des grains α du leucocyte.

Ces arguments n'ont de décisif que l'apparence. Il est facile, en effet, de prouver que l'éosinophile n'est pas un globule dégénéré. S'il se rencontre fréquemment dans les sérosités du vésicatoire, c'est subitement, rapidement qu'il

fait son apparition, quelques heures après la pose de la cantharide : à ce moment il est impossible que les polynucléaires aient eu le temps de subir la transformation dégénérative. S'il disparaît du sang à l'acmé des infections, c'est donc qu'il existait antérieurement. Or, quelle interprétation donner à cette existence ? On peut bien dire que, même dans le sang normal, il représente toujours un polynucléaire en dégénérescence ; mais alors pourquoi cette fixité proportionnelle si remarquable, et pourquoi cette invariabilité physiologique ? Cette constance dans le simple aspect de la granulation réfute, du même coup, le second argument sur lequel s'appuie cette théorie. Lorsque la cellule hépatique, par exemple, subit la dégénérescence granuleuse, il se forme d'abord dans son intérieur de fines granulations qui augmentent rapidement, deviennent confluentes, dont quelques-unes acquièrent des dimensions exagérées et d'autres restent à l'état de poussière : on obtient alors une figure contenant des grains éosinophilisés, mais de volume très variable. Le protoplasma se creuse ensuite de vacuoles produites par l'éloignement des granulations les unes des autres, ou encore par la transformation liquide de la substance amorphe, ou enfin par la dissolution immédiate et la disparition des granulations plus volumineuses : en sorte qu'on assiste bien à un acte véritable de destruction, en plusieurs scènes, ce qui n'a jamais été constaté pour le leucocyte granuleux.

Pourrait-on interpréter les granulations fines de Grünwald (hypéosinophiles) et la poussière sanguine de Horder comme des stades de la transformation globulaire ? Non, pour la seule raison qu'il n'est pas possible de saisir ces

différentes formations dans un même leucocyte, que la granulation » est toujours pareille à elle-même, identique pour une espèce donnée, et ne se rencontre jamais en coexistence avec la poussière sanguine ou avec les hypéosinophiles.

Il serait peut-être plus difficile d'expliquer l'état particulier du noyau. Cependant, pour les mêmes raisons, celui-ci n'est pas l'indice d'un noyau en dégénérescence, car s'il résiste davantage aux colorants ordinaires, cette résistance est toujours égale à elle-même : il n'est pas possible, à aucun moment, de déceler des phénomènes de métamorphose et de désagrégation, comme on peut en apercevoir dans les éléments qui meurent. D'ailleurs, de ce que le noyau se colore d'une façon moins intense, est-ce une raison d'interpréter ce fait comme une réaction de dégénérescence ? Ne voyons-nous pas, dans l'organisme, des cellules hautement différenciées, comme la cellule hépatique, posséder un noyau qui souvent reste pâle après l'action des colorants, tandis que le noyau d'autres cellules, telles que les cellules conjonctives, moins élevées dans l'échelle organique, se colorent d'une façon très belle ? Il en est toujours ainsi : un noyau diffus et peu coloré signifie, tout simplement, un noyau riche en suc nucléaire, mais pauvre en chromatine.

Il existe bien dans le sang des phénomènes de dégénérescence des globules blancs, qui se manifestent par un aspect particulier du noyau : ce sont alors la chromatolyse et la pycnose de celui-ci : mais ces phénomènes peuvent aisément être suivis au microscope, comme l'a vu Jolly dans la lymphe des Batraciens urodèles, avec une série de

transformations successives, qui jamais ne s'observent pour le noyau des éosiphiles. « Le noyau perd sa structure, le réseau chromatique disparaît, la chromatine semble se dissoudre dans le suc nucléaire (chromatolyse). Le noyau se colore d'une façon homogène ; en même temps sa consistance change et semble devenir fluide, puis il présente des modifications différentes ou bien il se fragmente en un nombre variable de grains sphériques, inégaux, prenant très vivement les matières colorantes nucléaires. C'est cette condensation spéciale de la chromatine, qui rappelle le terme de pycnose. Enfin, ce noyau peut se vacuoliser et se fragmente ensuite. Les granules chromatiques peuvent se libérer du protoplasma. — Ces phénomènes, ajoute Jolly, sont vraisemblablement des phénomènes de simple cadavérisation, qui suivent la mort du noyau, plutôt que des phénomènes de dégénérescence proprement dite, exprimant la maladie de cet organe. »

Enfin il est inadmissible qu'un leucocyte dégénéré possède encore des mouvements amiboïdes si nets, avec prolongements pseudopodiques, qui caractérisent l'oxyphile. Ce sont là des propriétés qui ne se rencontrent plus dans des leucocytes morts ou mourants. Nous avions donc pleinement raison de dire que cette hypothèse, de prime abord si bien étayée, n'avait qu'une apparence de vérité.

En résumé, il est prouvé que la granulation α n'est pas d'origine extracellulaire ; elle ne représente pas plus une hématie qu'un bacille ou des débris nucléaires. D'ailleurs, toutes ces fausses interprétations sont basées sur un même principe, celui du rapprochement des formes à

coloration identique ; mais elles ne s'appuient sur aucun argument positif.

Nous en arrivons maintenant à des théories beaucoup plus sérieuses, fondées encore sur des rapprochements, mais plus vraisemblables, et, dès lors, plus admissibles et aussi plus difficiles à réfuter.

Du fait qu'un leucocyte, comme l'avaient vu Hankin, Jolly, Bonne, peut perdre ses propres granulations ; du fait qu'il a le pouvoir, comme nous l'avons fait remarquer à la *Société de Biologie*, de les chasser, ou, si l'on veut, que celles-ci ont la faculté de s'évader hors du corps cellulaire ; du fait qu'aux jours de l'évolution génétique, ces granulations se multiplient toujours, se transmettent d'une cellule mère à une cellule fille, — c'est que les corps réfringents sont bien des produits sécrétés par le protoplasma. Or, quel est, en fin de compte, le pourquoi de cette sécrétion si spéciale ?

J. Weiss, Lœwit, Siaweillo ont démontré que ces granules manifestent les réactions des matières albuminoïdes et, en particulier, des protéines. Weiss et Metchnikoff ont également trouvé que, dans les réserves végétales, les cristalloïdes des grains d'aleurone ont une affinité particulière pour l'éosine : Ranvier, de son côté, a suffisamment indiqué que les granulations vitellines se coloraient exactement de la même façon que les corpuscules α. D'où l'identification, non pas organique, mais fonctionnelle de ces diverses formations. Effectivement, pourquoi la granulation α ne représenterait-elle pas un élément de réserve, tout comme les grains d'aleurone, tout comme les corps vitellins ? C'est l'avis d'Erlich et de Ranvier qui regardent

les grains acidophiles comme une *sécrétion intense destinée à la cellule* elle-même. C'est aussi celui de Renaut, qui rapproche ces grains des granulations vitellinoïdes.

Il est très délicat de réfuter cette théorie, aussi délicat peut-être qu'il est difficile de la prouver, car il ne suffit pas simplement d'affirmer, il faudrait confirmer ce que l'on avance. Or, on ne peut tabler que par comparaison. Dire que la granulation oxyphile sert à la nutrition cellulaire, c'est simplifier la question sans démonstration, c'est satisfaire l'esprit (car cette hypothèse est satisfaisante) en le mettant en présence d'un problème impossible à résoudre, qu'il ne cherche même pas à résoudre, et que dès lors il doit admettre *à priori*. Mais cela n'est qu'une demi-satisfaction, et le chercheur qui étudie, par exemple, la pathologie de l'éosinophile, se demande encore comment, en se servant de la théorie des réserves nutritives, il est possible d'interpréter tous les faits disparates qu'il observe. Pourquoi, par exemple, cette surproduction oxyphilique dans les bulles cutanées? Pourquoi cette expectoration éosinophilique des asthmatiques? Pourquoi cette apparition soudaine des α dans le liquide du vésicatoire? Pourquoi la disparition des éosinophiles à la période d'état des infections? A quoi sert, dans tous ces cas, ce leucocyte chargé de réserves nutritives? Il semble qu'il y ait là une bizarrerie de la nature, qui cherche à déverser au dehors (bulles, phlyctènes) un produit si nécessaire à la vitalité, à la nutrition du tissu organique.

Donc, cette hypothèse n'est rien moins que démontrée vraie! D'ailleurs, Erlich semble l'avoir abandonnée, puis-

qu'il dit quelque part que la granulation serait, peut-être, un antidote contre certains agents nocifs.

Tout ceci circonscrit singulièrement les données du problème, et cette dernière considération nous amène à parler de conceptions toutes différentes de celles qui ont été données jusqu'ici, car elles s'appuient sur les propriétés intrinsèques présumées des leucocytes.

Pendant longtemps, en effet, on a considéré le globule blanc à un point de vue purement extrinsèque, si nous pouvons nous exprimer ainsi : on ne voyait en lui (à juste titre du reste, mais trop exclusivement) qu'un *mangeur* de microbes, de bacilles, de débris cellulaires et de déchets organiques. Ce globule, dont on connaissait peu le chimisme, vivait au milieu d'un liquide, le sérum, doué de pouvoirs spéciaux et qui, baignant les espaces intercellulaires, devait entretenir, à l'état normal, les phénomènes vitaux ; par contre, lorsqu'il charriait les humeurs peccantes, c'était l'état pathologique qu'il constituait, plaçant ainsi la cellule dans de mauvaises conditions vitales. Cette théorie est aujourd'hui vraie, à condition qu'on la retourne. Depuis les découvertes de Portier, Salkowski, Bordet, Metchnikoff, Courmont, etc., on sait que, si le sérum possède des pouvoirs agglutinants, oxydants, bactériolithiques, cytolithiques, hémolytiques, c'est, en définitive, aux leucocytes qu'il le doit. Ce sont les véritables producteurs de la sécrétion interne, et le sérum n'est, en somme, que l'expression synthétique de tous les produits transsudés des leucocytes. Cette propriété n'est pas spéciale aux globules sanguins, chaque individualité cellulaire de l'organisme la possède à son tour ; ainsi se con-

stitue ce que notre maître le Pr Oddo appelle l'*humorisme*, car, comme il le dit si justement dans sa leçon d'ouverture du *Cours de Pathologie Interne* (1902) (1), « tout être vivant est, en dernière analyse, réductible à un ensemble de cellules sécrétant les humeurs ».

Ces idées nouvelles ont modifié les conceptions anciennes et suscité des hypothèses sur la cellule éosinophile, basées sur les propriétés sécrétoires de celle-ci.

Vers 1892, Hankin, désireux de concilier la théorie cellulaire de l'immunité avec la théorie humorale en général, a formulé un système conceptionniste, dit *système des alexocytes*. Voici comment il s'exprime dans le *Centralblatt*, page 824 : « Les cellules de l'organisme luttent contre les microbes, non seulement à l'aide de leurs propriétés phagocytaires ; mais il existe encore d'autres cellules, caractérisées par la présence des granulations éosinophiles, qui sécrètent des substances bactéricides. » Ces conclusions ont été formulées après de nombreuses expériences sur divers animaux ; mais, fait important, et nous en verrons bientôt la raison, le sang et le sérum des chiens et des rats ne lui ayant fourni que des résultats très vagues, toutes ses recherches ont porté sur le milieu hématique des lapins. Le sang de cette espèce, dit-il en substance, est d'autant plus bactéricide qu'il contient plus d'éosinophiles, et, du reste, le pouvoir bactéricide augmente lorsque les cellules éosinophiles ont sécrété et déversé au dehors un plus grand nombre de leurs granulations.

---

(1) L'Humorisme moderne. *Marseille moderne*, janvier 1903.

L'opinion des deux auteurs anglais, Kantack et Hardy se rapproche beaucoup de celle de Hankin, bien qu'ils ne se prononcent pas, d'une façon précise, sur le rôle bactéricide des granulations acidophiles. D'après ces auteurs, les cellules éosinophiles, dépourvues de propriétés phagocytaires, préparent la lutte de l'organisme contre les microbes : la diapédèse inflammatoire n'est accomplie que par les éléments non phagocitaires, puisque le pus n'est presque exclusivement composé que de cellules éosinophiles : plus tard, les phagocytes interviennent alors que le combat est commencé : ce sont eux qui mettent fin à la lutte.

D'après ces théories, l'oxyphile serait le premier et véritable défenseur de l'organisme. Nous avons vu qu'en se plaçant à un autre point de vue, d'autres auteurs, Ligouzat entre autres, soutiennent la même opinion, puisque celui-ci dit quelque part : « Les cellules éosinophiles dans leur lutte contre l'envahisseur... » Donc, l'acidophile agirait en sécrétant des corps particuliers destructeurs des microbes ; ce seraient des alexocytes.

Ces chercheurs, disions-nous, ont expérimenté sur du sang de lapin et sur celui-ci seul, après que des essais sur le chat ou le chien ne leur eurent donné aucun résultat positif. Pourquoi ? Pour cette seule raison que le sang de lapin contenait plus d'éosinophiles. Puis, le résultat de leurs expériences fut généralisé..... Voilà ce nous semble un premier défaut de la méthode, que de vouloir tirer des déductions générales en tablant sur des faits particuliers et surtout, appliquer à l'espèce humaine des données que l'on a recueillies, non pas sur la série animale tout entière,

mais sur une seule espèce. Du reste, Hankin, Kantack et Hardy ont pris pour des éosinophiles ce qui n'en était pas, ce qui en réalité représente des types bien distincts, car l'amphophile n'est pas la granulation α, le pseudo-éosinophile ne saurait être assimilé, comme espèce, à l'oxyphile : celui-ci représente même une forme très rare dans le sang du lapin. Donc, avant toute démonstration, les expériences précitées étaient déjà entachées d'erreur, puisqu'elles partaient d'un principe faux.

Mais ce n'est pas là le reproche le plus sérieux que l'on peut adresser à la théorie des alexocytes, si savamment et si ingénieusement échafaudée. Est-on réellement autorisé à dire que les exsudats et le pus se caractérisent par la présence des éosinophiles en grand nombre? Les recherches de Fink et de Tissot ont précisément démontré le contraire : 12 fois sur 18, Fink n'a pas rencontré d'éosinophiles dans des pus examinés et Tissot n'en a jamais trouvé, sauf de rares fois dans du pus gonorrhéique. Il en est de même pour le liquide des exsudats organiques et l'étude de l'oxyphilie locale nous a suffisamment renseigné sur ce point. Il est vrai que Kantack et Hardy ont pu parfaitement rencontrer une série de variétés purulentes avec éosinophilie, puisque le fait existe ; mais il était une raison qui devait les faire hésiter devant l'expression formelle de leur hypothèse et cette raison était fournie par les considérations qui se dégageaient de l'étude des leucocytoses. Erlich, en 1880, dans ses premiers mémoires sur le sang, écrivait déjà : « Dans toutes les leucocytoses aiguës, il y a augmentation des formes mononucléaires et polynucléaires : les cellules éosinophiles semblent tout

au contraire diminuées. » Son élève Schwarze ajoute, la même année : « Nous n'avons pu constater d'augmentation des leucocytes éosinophiles ni dans les leucocytoses aiguës (par exemple la fièvre récurrente), ni dans les leucocytoses chroniques (post-hémorragique). Le seul processus pathologique dans lequel les cellules, renfermant des granulations, soient notablement augmentées, c'est la leucémie. » Schwarze exagère évidemment sur ce dernier point ; mais, quoi qu'il en soit, tous les chercheurs ont confirmé ces idées des auteurs allemands et même sont allés plus loin. A la période aiguë des grandes pyrexies, les éosinophiles sont non seulement diminués dans le sang, mais encore ils font complètement défaut C'est une disparition totale, en masse, de ces éléments : on se demande donc comment un leucocyte absent du torrent circulatoire, à l'heure précise où le combat est le plus acharné, au moment où les microbes (s'ils ont pénétré dans le sang) s'y trouvent en plus grande abondance, pourrait bien jouer un rôle actif dans cette lutte contre l'agent pathogène et de quelque façon que cela soit. Bien plus, cet oxyphile, disparu un moment, fait sa réapparition pendant la convalescence, alors que le polynucléaire a déjà englobé tous les bacilles, que le macrophage s'apprête déjà à faire disparaître les uns et les autres. On s'explique mal encore un éosinophile destructeur de microbes dans les dermatoses et dans le parasitisme, affections dans lesquelles le sang ne renferme jamais de microbes. Singulière anomalie, assurément, que l'absence de la cellule éosinophile d'un milieu qui renferme (ou qui peut renfermer) les bacilles et sa présence au sein d'un liquide qui ne les recèle jamais ! La

démonstration des auteurs anglais est donc loin d'être évidente.

Du reste, que se passe-t-il dans le sang de certains poissons ? Mesnil, dans son travail sur la « *Résistance des vertébrés inférieurs* » a remarqué que, chez la perche, les microbes étaient englobés et détruits, que l'organisme se débarrassait très bien des envahisseurs. Or, le sang de la perche ne renferme pas d'éosinophiles ; il en est de même pour d'autres espèces animales ; en sorte que, si les substances bactéricides sont sécrétées par les leucocytes, puisque le fait n'est plus douteux (voir les travaux de Lœwit, de Buchner, Ham, Schattenfrod, Denys, Van der Velde, etc...), c'est bien plutôt le polynucléaire, élément essentiellement actif, et non pas l'oxyphile, qui doit présider à cette formation.

Ces faits, en contradiction avec les résultats de la théorie des alexocytes, sont conformes à ceux qui découlent de l'étude des phénomènes phagocytaires. Pour étayer leur raisonnement, Kantack et Hardy essayent encore de prouver que la phagocytose est un phénomène tardif, qui intervient longtemps après la pénétration des germes, alors que les sécrétions leucocytaires « ont eu tout le temps désirable pour agir. L'expérience démontre, au contraire, que les phagocytes s'emparent des microbes avec une extrême rapidité. Trapeznikoff observe la phagocytose chez la grenouille trois quarts d'heure après l'injection ; Czaplewsky chez le pigeon une demi-heure après, et, si l'injection est faite non plus sous la peau, mais directement dans le sang, l'englobement par les leucocytes se produit immédiatement après l'injection, comme l'a observé Verigo. Et même,

suivant Metchnikoff, « souvent on observe dans un exsudat encore séreux, développé à la suite d'une infection récente de bactéries, une masse de leucocytes chargés de microbes et sans qu'il y ait de cellules éosinophiles, même en petit nombre... La constatation, faite tant de fois, que les micro-organismes se développent avec une grande rapidité dans les exsudats retirés de l'organisme réfractaire et transportés dans une étuve, plaide aussi contre les théories de Kantack et Hankin : les exsudats, au moment de leur extraction de l'organisme, ne renferment que des microbes englobés par les leucocytes ou bien contiennent une quantité inappréciable de bactéries libres. Ils devraient donc être remplis par les sécrétions bactéricides, et cependant, dès que les bactéries ne sont plus gênées par les phagocytes, elles se reproduisent dans les cellules et envahissent l'exsudat. »

En résumé, la théorie des alexocytes, non seulement n'est pas prouvée, non seulement n'est pas probable, mais encore choque toutes les connaissances que nous possédons sur la physiologie sanguine en général. Elle est inadmissible. Il faut donc envisager autrement le rôle de la sécrétion éosinophilique dans l'économie.

Nous ne nous attarderons pas à discuter une hypothèse de Wagner et Cattaneo qui prétendent que la grosse granulation des leucocytes des animaux inférieurs est un ferment destiné à l'assimilation des substances albuminoïdes indigestes. Ces auteurs ne spécifient nullement s'il s'agit de granulations éosinophiles, et d'ailleurs leur théorie est basée sur une pure vue de l'esprit, car il n'est pas prouvé que les grains α soient des ferments.

Nous abordons maintenant la discussion d'une théorie particulière, qui nous est personnelle et qui nous semble découler, comme conclusion logique, de tout ce long travail sur la cellule éosinophile. Nous l'appellerions volontiers *Théorie des antiphtères.*

* * *

IV. — Comment nous concevons le rôle physio-pathologique de l'éosinophile. — Théorie des antiphtères.

Nous avons envisagé à peu près toutes les façons de définir la fonction éosinophilique, et nous avons vu que presque toutes les hypothèses péchaient par quelque côté, c'est-à-dire qu'elles ne suffisaient pas à l'interprétation de tous les faits. Quelques-unes sont scientifiquement fausses, telles, par exemple, celles qui font de la granulation α des débris d'hématies, ou des déchets organiques, ou des produits de dégénérescence ; d'autres sont simplement contredites par les connaissances acquises, et démontrées vraies, sur la cellule éosinophile ; d'autres enfin, plus vraisemblables *a priori*, telles celles de Ranvier, Renault et Erlich, n'expliquent pas certains faits qui deviennent paradoxaux, si on accepte ces hypothèses (comment expliquer, en effet, avec la théorie des réserves nutritives, l'éosinophilie des bulles cutanées ?)

Comme nous le disions à la *Société de Biologie*, il est difficile de donner une définition mathématiquement exacte, et l'hypothèse que nous émettons, si elle a le grand avantage de donner une explication satisfaisante de tous les faits disparates que nous avons rencontrés jus-

qu'ici, et de saisir ainsi le lien qui les unit, pourra toujours souffrir le reproche de ne pas être établie d'une façon tout à fait scientifique. Nous avons, d'ailleurs, commencé une série d'expériences, qu'il nous est impossible de rapporter à cette heure, pour contrôler la véracité des idées que nous émettons. Si nous arrivons à un résultat contraire, nous serons heureux de rectifier ce que nous avons avancé, quitte à chercher à nouveau, et sur d'autres données, quel est en fin de compte, dans une question aussi délicate, le point sur lequel pourraient enfin s'accorder la clinique et le laboratoire.

L'énoncé de notre conclusion pourrait se poser ainsi: le leucocyte éosinophile du sang (qui ne diffère pas de celui des tissus) *élabore des granulations, dont le rôle est de maintenir constant l'équilibre chimique du sang et de le rétablir, quand il est troublé. Ces granulations seraient donc des antiphtères* (ἀντι, *contre*; φθειρω, *nuire*), en prenant le mot nuisible dans son acception la plus large, c'est-à-dire en appliquant ce terme à toute substance délétère quelle qu'elle soit (produit microbien, résultat de l'activité cellulaire normale exagérée, ou d'une activité cellulaire pathologique, ou même de simples toxines alimentaires). Nuisible ne veut donc pas dire poison, au sens strict du mot, mais représente toute substance anormale, capable de faire varier, à un moment donné, le chimisme sanguin. Dans le choix d'un qualificatif, pour exprimer notre pensée, nous avons conçu le terme *antiphtère,* ne voulant pas faire entrer dans la composition du mot une racine grecque qui aurait pu indiquer un poison au sens actif, si nous pouvons nous exprimer ainsi.

I. — Behring et Kitosato ont parfaitement démontré que certaines toxines microbiennes injectées amènent la production d'antitoxines qui se retrouvent dans le sérum sanguin. Ils ont prouvé, d'un autre côté, qu'il est impossible de préparer ces antitoxines à l'aide de microbes, et que, du reste, on ne pouvait jamais obtenir d'antitoxine, en faisant agir les microbes sur les toxines, d'où la conclusion logique : c'est que les antitoxines sont fabriquées par les leucocytes. D'autre part, les recherches de Lœwit ont montré que les polynucléaires jouissaient de la faculté de produire des antitoxines, en sorte que ces globules, non seulement serviraient à la phagocytose et à la digestion du microbe, mais encore pourraient lutter contre les toxines fabriquées par celui-ci.

Ceci étant, jetons un coup d'œil rapide sur la série des réactions biologiques qui se passent dans un sang infecté. Nous voyons, par ordre de succession : 1° très souvent, un stade d'hypoleucocytose qui échappe, la plupart du temps, parce qu'il est de courte durée et parce qu'il est bien rare d'assister aux premières étapes de la maladie. Pourquoi cette leucopénie? Parce que l'invasion microbienne est brutale, intense, trop vive ; les défenseurs sont d'abord stupéfiés, sidérés ; — 2° au bout de quelque temps, après cette brusque attaque, l'hyperleucocytose, c'est-à-dire l'entrée en scène des défenseurs actifs, avec toutes les propriétés dont ils sont doués ; — 3° la lutte, au sens propre du mot, avec absence complète des éosinophiles, parce que ceux-ci, comme l'ont été tantôt les neutrophiles, sont stupéfiés par la virulence des poisons, parce qu'ils laissent agir d'autres éléments qui

ont qualité pour cela ; — 4° après la lutte et avant la terminaison, entrée en jeu des mononucléaires et des éosinophiles, souvent en grande abondance, à un moment où le chimisme sanguin n'est pas encore rétabli. Toutefois, à cet instant précis, le sang se trouve débarrassé de ses pires ennemis, les microbes, et de la plus grande partie de leurs toxines (s'il en était autrement, ce serait la continuation de la lutte et non l'annonce de la guérison) ; mais il ne possède pas pour cela sa composition normale ; il se passe quelquefois de nombreux jours avant qu'il puisse récupérer son intégrité physiologique, parce qu'il est adultéré par des produits qui n'ont plus la virulence des toxines, au moment de leur sécrétion, mais qui n'en sont pas moins délétères.

Ce sont ces produits que nous comprenons sous la dénomination de « nuisibles ». Qu'importe que l'infection se soit produite par l'hyperleucocytose polynucléaire, comme dans la pneumonie, ou par la mononucléose, comme dans la variole, puisque c'est toujours à la convalescence, c'est-à-dire pendant cet état de transition entre la maladie et l'état normal, que l'éosinophile fait sa réapparition ? Qu'importe encore si l'éosinophile n'a pas disparu du sang pendant le summum de l'attaque, car, dans ce cas, il s'agit d'une attaque beaucoup moins violente, comme le fait a été prouvé dans la diphtérie par Pitkianen, dans la scarlatine par Kostchetkoff, dans l'appendicite par Lœper, dans la fièvre typhoïde par Piecchi et Pieraccini, etc... Ainsi s'explique parfaitement l'antagonisme qui existe entre le polymorphe neutrophile et l'oxyphile, antagonisme moins manifeste entre celui-ci et le mononucléaire.

Mais, dira-t-on, pourquoi les mêmes substances, les toxines microbiennes, qui, à l'acmé de l'infection, ont exercé une chimiotaxie négative sur l'éosinophile, exercent-elles, au moment de la convalescence, une chimiotaxie positive sur ce même leucocyte? L'essence attractive de ces substances n'a pourtant pas dû changer. La réponse à cette question pourrait être faite en posant une seconde question : pourquoi ces mêmes substances, les toxines, qui, au premier stade, ont provoqué l'hypoleucocytose, ont-elles amené l'hyperleucocytose au second stade?

Le paradoxe semble aussi puissant dans les deux cas. Nous l'avons déjà dit, c'est parce que les leucocytes ont été sidérés, le polynucléaire au premier moment de l'attaque, l'éosinophile pendant toute l'attaque et d'une façon plus durable. La chimiotaxie, phénomène constatable, *mais absolument inexplicable dans sa nature intime*, était précisément négative à une période où l'éosinophile n'aurait servi à rien, dans le torrent circulatoire, qu'à se faire peut-être désagréger avant d'avoir rempli son but ; elle est devenue positive à l'instant précis où il pouvait utilement jouer son rôle. En sorte que cette succession de phénomènes — hypoleucocytose, hyperleucocytose, — mononucléose, éosinophilie réprésente en définitive un cycle réactionnel en plusieurs temps, dans lequel chaque leucocyte intervient à son tour pour des besoins définis. C'est une défense parfaite organisée en vue de l'attaque.

Une autre objection se présente naturellement à l'esprit. On peut admettre, *a priori* la théorie des anti-

ptères ; mais alors comment expliquer que des animaux infectés puissent arriver à rétablir leur équilibre sanguin, lorsque le sang de ces animaux ne contient pas de cellules éosinophiles ? — Cela prouve que la fonction antiphtère se trouve, dans certaines espèces, suppléée par d'autres cellules et d'une autre façon, de même que la fonction défensive, chez les animaux qui ne possèdent pas de globules blancs est dévolue à d'autres organes que les leucocytes. Ce qu'il faudrait plutôt démontrer, c'est que lorsque l'oxyphile existe, il n'est pas destiné au but que nous lui assignons. La suppléance organique est un fait trop bien démontré, et ce sont les perfections phylogéniques qui ont imposé des différenciations qui, primitivement, n'existaient pas. Au point du vue hématologique seul, n'avons-nous pas vu les hématies et les leucocytes dériver, d'abord, de la même origine ? Plus tard ils se sont individualisés et, à mesure que l'espèce s'est perfectionnée les variétés leucocytaires elles-mêmes qui, primitivement, naissaient dans les mêmes organes, ne sont bientôt plus apparues que dans un seul. Ce qui se passe dans ce cas particulier se retrouve dans la grande majorité des cas ; on ne peut nier la suppléance fonctionnelle, sous prétexte qu'on arrive pas à découvrir quels sont les agents qui suppléent. Nos connaissances insuffisantes et nos trop faibles moyens d'investigation expérimentale, seuls, sont imputables dans la recherche défectueuse de faits que l'esprit n'a pas de peine à concevoir.

Il semble donc manifeste que la cellule éosinophile, sécrétant une granulation « spécifique, destine celle-ci au rééquilibre du chimisme sanguin, après la lutte. Il ressort

aussi de ce court aperçu des réactions vitales qu'*elle est chargée de contrebalancer l'influence de substances dont la virulence et l'intensité sont très atténuées* ; c'est là un principe fondamental et absolu, qui régit toute la pathologie de l'oxyphile et que nous allons retrouver, invariable, dans la suite de notre discussion.

Il ne suffit pas, en effet, de considérer l'acidophile dans les grands processus aigus. Son rôle a besoin d'être défini encore dans les états chroniques, où il se manifeste par l'éosinophilie. Ici encore, dans les néoplasmes, la tuberculose, la syphilis, l'asthme, l'acidophile se montre dans le sang pour influencer désavantageusement certains principes nocifs qui doivent certainement adultérer sa composition et qui agissent, d'une façon lente et peu intense, puisque l'expression seule d'état chronique indique un processus à intensité modérée. Remarquons que, lorsqu'une infection hétérogène, due à quelque bacille étranger, vient se greffer, qui augmente la quantité et la virulence des agents délétères, lorsqu'avec les progrès du mal, l'intensité des poisons s'est considérablement accrue par une surproduction constante, peut-être, aussi, par une destruction insuffisante, l'éosinophile disparaît et cède sa place au polynucléaire. Le fait se rencontre fréquemment au cours de la tuberculose, quand une streptococcie vient aggraver la marche de la maladie. De même, à une période avancée des néoplasies, la neutrophilie augmente et, preuve encore plus grande, l'agonie se caractérise toujours par l'absence des éosinophiles.

Tout ceci nous explique pourquoi l'augmentation oxyphilitique est si rarement observée dans tous ces états

chroniques : l'*intoxication, le plus souvent, dépasse les limites du pouvoir d'action de ce leucocyte.*

Nous en arrivons à l'interprétation de l'éosinophilie dans les dermatoses. Tout d'abord, en se fondant sur ce fait que les bulles cutanées renferment de grandes quantités d'éosinophiles, on a dit que ceux-ci avaient peut-être pour fonction d'absorber les poisons auto- ou hétérogènes, dont ils débarrassaient l'organisme en les chavirant au dehors. Nous répondons à cette hypothèse par la négative, car, s'il en était ainsi, comment expliquerait-on l'irruption considérable des éosinophiles dans les phlyctènes après une application cantharidienne ? Dans ce cas, le protoplasma leucocytaire ne charrie pas la substance nuisible, puisque celle-ci vient de l'extérieur.

Certaines affections bulleuses ont une origine exogène : l'éosinophilie, dans ce cas, traduit un phénomène réactionnel antiphtérique, c'est-à-dire que l'oxyphile est toujours chargé de contrebalancer l'influence nocive des poisons fabriqués au niveau de la peau. D'autres fois, la dermatose est d'origine endogène : l'adultération primitive du sang a provoqué l'éosinophilie ; mais tous les tissus étant baignés par ces produits délétères qu'entraîne le sang, qu'y a-t-il d'étonnant à ce que, sous l'influence de ceux-ci, les terminaisons nerveuses de la peau, irritées, enflammées, concourrent à la formation d'un trouble trophique des bulles, dans lesquelles les éosinophiles s'accumulent parce que s'accumulent là les principes toxiques : le phénomène est alors d'autant plus manifeste que la localisation est plus restreinte. Voilà, ce nous semble, comment on pourrait interpréter à la fois et la formation des bulles et la pré-

sence des éosinophiles dans celles-ci, dans les dermatoses d'origine hématique.

Quelle que soit la porte d'entrée des toxines, quelle que soit la façon dont se traduisent les réactions, le chimisme normal du sang, dans les affections cutanées, est toujours atteint (Tschlenoff, pour sa part, a trouvé qu'il subissait une diminution de l'alcalinité) et cela par des substances encore peu virulentes, puisque la santé générale n'est jamais compromise. L'éosinophilie acquiert ici de grandes proportions parce que c'est dans ce milieu surtout qu'il trouve sa raison d'exister et son rôle à remplir. Un bouleversement du sang peu intense, mais lent et constant, voilà précisément les mêmes conditions qu'à la convalescence des infections, les mêmes conditions que dans les états chroniques, les mêmes conditions encore que dans le parasitisme ; il est hors de doute, en effet, que les gros parasites sécrètent des toxines, et, si le fait a été difficilement prouvé pour certaines espèces, parce que les moyens de recherche sont peu adaptés à ce but, on a pu nettement isoler les toxines produites par le kyste hydatique. Cette affection est nettement caractérisée par l'éosinophilie.

Enfin, ce sont aussi des conditions analogues dans toutes les intoxications expérimentales ou autres, non mortelles, et, par conséquent, peu virulentes (alcoolisme, hydrargirisme, iodure de potasium) dans lesquelles nous avons si souvent rencontré un pourcentage élevé d'oxyphiles.

Une grosse objection se dresse encore, qui, de prime abord, semble irréfutable et bien faite pour démolir un système qui, s'il s'appuie sur des faits expérimentaux,

repose en grande partie sur la clinique. Les kystes hydatiques, bien souvent, ne s'accompagnent pas d'éosinophilie ; les intoxications elles-mêmes sont loin de se caractériser toutes par cette leucocytose spéciale, et même encore les auto-intoxications, affections dans lesquelles, semble-t-il, le chimisme du sang doit être le plus troublé, ne souffrent pas une grande quantité d'acidophiles : dans le diabète, par exemple, et en général dans toutes les manifestations de l'arthritisme, l'équilibre leucocytaire n'est que peu ou pas modifié. Cette observation est judicieuse, mais peu embarrassante. Nous remarquerons tout d'abord que, dans tous ces états, l'équilibre leucocytaire ne change pas ; c'est donc que l'éosinophile est constamment présent dans le milieu hématique, et cette proportion de 2, 3, 4 et même quelquefois 5 pour 100 est seule suffisante pour remplir le rôle antiphtérique tout entier, sans qu'il soit besoin de faire appel aux réserves médullaires. Voilà l'interprétation très plausible que comporte le phénomène dans les cas de parasitisme, où l'infection toxinique doit certainement être peu considérable et où la proportion physiologique oxyphilique doit dès lors suffire à elle seule pour lutter contre les substances nuisibles ; il doit en être de même dans certains cas d'auto-intoxication peu grave, et dans certaines manifestations de l'arthritisme peu intenses et passagères.

Envisageons maintenant le cas inverse ; il existe des auto-intoxications et même des hétéro-intoxications dans lesquelles il n'y a pas d'éosinophiles dans le sang (le fait est exceptionnel) ou dont le nombre est simplement diminué. Cela se peut si les poisons sont trop virulents ou

seulement trop abondants, si le chimisme sanguin est trop troublé. C'est à d'autres agents qu'est confié le soin d'agir énergiquement, car il ne faut pas l'oublier, l'oxyphile sert à maintenir l'équilibre normal du sang et à le rétablir, mais il y a des cas où cela est impossible ; le degré de l'intoxication dépasse le degré des moyens d'action de ce leucocyte. Un exemple fera mieux saisir notre pensée. Soit un sang fortement altéré par une autointoxication, et supposons que l'on introduise dans ce sang un corps *énergique* capable d'annihiler les poisons *virulents* qu'il contient : supposons aussi qu'après cette action le sang ne doit plus (chose quelquefois impossible dans l'organisme) subir l'influence nocive des autotoxiques, et supposons en dernier lieu que le contre-poison soit épuisé. Le sang va reprendre petit à petit son chimisme normal, mais celui-ci n'est pas normal d'emblée : il renferme encore des produits délétères que n'a pu annihiler le corps énergique. C'est à ce moment et dans ces conditions qu'interviendrait l'éosinopilie. En réalité, celle-ci ne peut pas se produire parce que le sang est constamment soumis à ces influences trop intenses pour les moyens d'action de l'oxyphile. Dans tous les cas, et encore une fois, le pourcentage normal suffit seul à la tâche le plus souvent, sans qu'il soit besoin d'une plus grande quantité.

II. — Mais la pathologie du leucocyte α est double, et nous avons décrit, à côté de l'éosinophilie hématique, l'oxyphilie locale. Comment la théorie des antiphtères permet-elle d'interpréter celle-ci ?

Avant toute chose, deux faits méritent une mention en tête de ce paragraphe. Michaëlis enlève une mamelle de cobaye quelques jours après la suppression de la lactation. Or, à la périphérie des canaux galactophores, l'examen démontre une accumulation très grande de cellules éosinophiles. Bonne, que nous avons déjà cité, constate une migration considérable de cellules et des grains éosinophiles qui, finalement, venaient se rendre dans les acini d'une glande en suractivité physiologique.

Ces deux démonstrations prouvent ce que nous avancions plus haut, que l'éosinophile est antiphtère vis-à-vis des substances nuisibles, quelles qu'elles soient ; qu'elles résultent, comme nous l'avons vu, des sécrétions microbiennes, ou qu'elles soient le résultat des activités cellulaires normales. C'est, en effet, dans ce sens, qu'il faut comprendre les deux expériences précédentes. Chantemesse, qui rapporte la première, ajoute que l'éosinophile est apparu : « Comme si la suppression d'une sécrétion externe avait provoqué l'apparition de quelque chose ressemblant à une *sécrétion* interne et attirant cette variété de leucocytes. » Le fait nous semble indéniable. De même, dans la seconde, la suractivité des cellules acineuses a déterminé la formation de principes solubles qui ont exercé une action chimiotaxique positive sur l'oxyphile ; or, comme les moyens sont et doivent être proportionnés à la fin, le but de cette chimiotaxie était assurément de mettre en contact la granulation α et ces produits solubles, peu virulents encore une fois, mais anormaux.

Nous pourrions rapprocher de ces faits une troisième

preuve qui, dans un autre ordre d'idées, justifie encore notre hypothèse. Heidenheim a constaté fréquemment les oxyphiles au niveau des villosités intestinales, chez certains animaux, mais, fait curieux, à la période digestive seulement, preuve évidente que certains aliments, par des substances solubles peu virulentes, mais quelquefois peut-être nuisibles, provoquent un phénomène réactionnel destiné à contre-balancer leur influence fâcheuse.

Lorsqu'apparaît l'éosinophile dans les tissus pathologiques (néoplasmes, polypes naso-pharyngiens, vieux appendices, etc.), dans les crachats, dans les fèces, qu'est-ce à dire ? Nous comprenons encore le phénomène de la façon suivante : l'activité cellulaire, normale et pathologique, amène dans les tissus cancéreux ou autres des productions spéciales qui, certainement, ont besoin d'être annihilées (nous mettons ces formations sur le compte des activités organiques ; peut-être un jour arrivera-t-on à prouver la participation des microbes ou des micro-organismes). De même, au niveau des bronches, dans l'asthme, il se passe encore un complexus biologique, qu'il nous est difficile de définir, mais qui, apparemment, doit aboutir à ce niveau, à la production de corps nuisibles, capables de provoquer la chimiotaxie éosinophilique. Ce sont eux, probablement, qui altèrent les fines ramifications nerveuses péribronchiques, et ainsi se constitue la pathogénie des crises d'asthme. Cette conception, du reste, ne nous est pas tout à fait personnelle, et n'a rien de théorique. Schlemmer, bien avant nous, supposait que les crises d'asthme relevaient d'une lésion chimique du sang. Ce serait cette viciation humorale, créée par les con-

ditions étiologiques d'où procède l'arthritisme, qui susciterait une réaction toute particulière des centres respiratoires : et Roux, dans sa Thèse, toute récente, sur « l'Étiologie » de l'asthme, écrit, en substance, que l'asthme n'est qu'un syndrome : pour le produire, le plus souvent, il faut la simultanéité de trois éléments : une excitation, *souvent une intoxication ou une infection*, un système nerveux très sensible. Cette hypothèse permet de rattacher, peut-être, la colite muco-membraneuse à l'asthme, et ainsi s'explique encore, suivant van Finden, la fréquence de l'éosinophilie dans cette dernière affection.

Dans la tuberculose, le fait est encore évident, puisqu'on est en présence d'un agent pathogène connu, produisant des toxines : à celles-ci viennent probablement se joindre les formations solubles, résultat des sécrétions cellulaires, au niveau des points contaminés. Mais, remarquons-le une fois de plus, c'est précisément au début de la tuberculose que l'expectoration renferme le plus d'éosinophiles : vers la fin et aux périodes cavitaires, ceux-ci font complètement défaut, parce qu'à cette phase l'intoxication est trop grande et dépasse les moyens d'action de la cellule oxyphile du sang.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces considérations, qui découlent tout naturellement de notre travail. Nous répéterons simplement que le fait de ne pas rencontrer d'éosinophiles dans tous les cas où le sang est adultéré, n'est pas une preuve contredisant la théorie des antiphtères. Soutenir pareille chose, ce serait vouloir prouver, par exemple, que le polynucléaire n'est pas phagocyte, n'est pas l'élément actif de l'organisme, sous pré-

texte que, dans certaines infections, il diminue dans le sang (variole, oreillons, malaria, typhoïde), etc. Le raisonnement est puéril. Quand l'éosinophile manque dans le torrent circulatoire, *c'est qu'une cause majeure l'empêche de se manifester et le place dans des conditions telles que son action ne peut pas s'exercer*. Dans d'autres cas, s'il n'y a pas éosinophilie, l'oxyphile n'est jamais absent du sang et sa présence, au pourcentage normal, suffit à la fonction antiphtérique.

*
* *

En résumé, la genèse, l'étude des caractères extrinsèques et intrinsèques, la pathologie nous ont permis d'envisager dans le sang un leucocyte bien individualisé, l'éosinophile. La série des phénomènes biologiques morbides nous montre, de son côté, que ce globule blanc remplit aussi un rôle bien distinct dans l'économie. Le polynucléaire neutrophile détruit les agents pathogènes, les digère, neutralise leurs toxines : le mononucléaire, dont les propriétés ne sont pas complètement connues, aurait pour but de nettoyer le terrain de tous les déchets, et peut-être, par des élaborations spéciales, de concourir, plus que tout autre, à l'immunité ; enfin, l'éosinophile interviendrait pour effacer du chimisme sanguin tout ce qui trouble encore sa composition normale (éosinophilie hématique) ou peut la troubler (éosinophilie locale). C'est bien un antiphtère.

Pour employer la comparaison classique, en la complétant, nous dirions que le sang, au moment des infections, peut être assimilé à un champ de bataille : au début

de la lutte, le choc de l'ennemi est tellement intense et soudain que les assaillis, un moment terrifiés, reculent et semblent disparaître. C'est le stade hypoleucocytose : mais, reprenant bientôt possession d'eux-mêmes, ils attaquent, à leur tour, avec impétuosité : c'est l'hyperleucocytose. Si l'ennemi est le plus fort, la lutte se termine rapidement, sans que l'éosinophile ait dû intervenir (il n'en a pas eu le temps et l'occasion) ; si, au contraire, il est vaincu, l'oxyphile entre alors en scène, telle la cavalerie légère destinée à poursuivre les derniers fuyards et à rétablir l'ordre dans la campagne, en la débarrassant des dernières bandes ennemies.

Mais, dans l'organisme, la lutte ne se circonscrit pas seulement dans le sang : tous les tissus soumis à ces attaques des envahisseurs, quand son heure (c'est-à-dire les conditions d'action que nous avons étudiées), est venue, l'éosinophile, essentiellement mobile et mobilisable, se porte immédiatement *in situ*, au point menacé, non pas à la manière du polynucléaire, pour englober les microbes, mais à sa manière à lui, à la façon d'un antiphtère.

En sorte que si Achard a pu dire : « Les éosinophiles n'ont probablement pas un rôle actif dans la dépense de l'organisme, ils semblent être, plutôt, les témoins de la santé qu'ils ne contribuent à la restaurer », nous dirions volontiers, pour notre part, que *les oxyphiles ont probablement un rôle actif (actif au sens que nous lui avons assigné dans la défense de l'organisme : ils témoignent d'une infection ou d'une intoxication, atténuée c'est vrai, mais ils participent efficacement dans tous les cas à la restauration de la santé et à un juste retour à l'état physiologique.*

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 5 avril 1903.
Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
MAIRET.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 4 avril 1903.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne rapportons ici que le titre des ouvrages seuls ayant servi à l'édification de notre thèse. Dans une aussi vaste étude, il nous était impossible de compulser tout ce qui fut écrit sur le sang depuis Max Schultze et Virchow jusqu'à nos jours, et nous nous sommes borné à la seule bibliographie des manuscrits que nous avons analysés.

Pour plus de commodité, nous les avons groupés par lettre alphabétique et par origine. Nous avons aussi établi des grands groupes : français, allemands, russes, anglais et italiens, etc... auxquels il sera très facile de se reporter.

Publications françaises.

Ch. Achard. — Nouveaux procédés d'exploration (Masson et C^ie^, éditeurs, 1902).

Achard et Clerc. — Intoxication par l'acide picrique. Éruption cutanée avec éosinophilie. *Gazette hebd.*, 11 octobre 1902.

Achard et Laubry. — Éosinophilie des kystes hydatiques. *Soc. de biol.*, 1901.

Achard et Lœper. — Ladrerie humaine avec éosinophilie. *Soc. méd. des hôp.*, 13 juillet 1900.

— Les globules blancs dans les intoxications et dans l'ictère. *Soc. de biol.*, 2 mars 1902.

— Les globules blancs dans le rhumatisme. *Soc. de biol.*, 1^er^ décembre 1900.

Achard et Loeper. — La formule hémoleucocytaire de quelques infections expérimentales. *Soc. de biol.*, 4 mai 1901.

— Adénie avec éosinophilie. *Soc. méd. des hôp.*, 1901.

Alexander. — De la leucocytose dans les cancers. *Thèse*, Paris, 1887.

Auché et Vaillant. — Altération des globules par la morsure des animaux venimeux, *Arch. de méd. expér.*, 1902 ; *Soc. de biol.*, 1901.

— Étude qualitative et quantitative des globules blancs du sang chez les cancéreux. Bordeaux, 1901.

Audry. — Sur la forme circonscrite de la dermatite herpétiforme du type Dühring. *Soc. fr. de derm. et de syph.*, 1900.

Audry et Daunic. — Sur un cas de dermatite herpétiforme sans éosinophilie, améliorée par les injections intraveineuses de sérum de lait. *Soc. fr. de derm. et de syph.*, 4 mai 1899.

Audry, Gérard et Danlos. — Recherches sur les altérations de la peau, du sang et des urines dans un cas de pemphigus vrai. *Ann. de derm. et syph.*, III, n° 2, février 1901.

Baumgarten. — Discussion au *XIII^e Congrès intern. de méd.*, section anat.-path. Paris, 1900, p. 280-281.

Barbaroux. — De la leucocytose et des variations des polynucléaires dans la fièvre typhoïde. *Thèse*, Lyon, 1900-1901.

Bécot. — Recherches expér. sur l'infect. des voies respir. du lapin par l'inoculation trachéale du staphylocoque. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, janvier 1902.

Besredka. — La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1900.

— Leucocytose de la diphtérie. Étude exp. et clinique. *Ann. Inst. Pasteur*, mai 1898.

Besançon. — Maladies du sang et des organes hématopoiétiques. Revue critique, *Arch. gén. de méd.* Paris, 1900, n° III, 488-510.

Besançon et Labbé. — Le sang dans les maladies, aff. parasit., valeur diag. et pron. des leucoc. *Arch. gén. de méd.*, juin 1902, p. 537.

C. Bonne. — Leucocytose éosinophilique avec essaimage des

granulations dans le vois. d'une glande en suract. *Soc. de biol.* Paris, 1901, p. 460-461. *Lyon médical,* XCVI, 1901, p. 687-697.

H. Bonne. — Variations du nombre des glob. blancs du sang dans quelques maladies. Paris, 1876.

Border. — Recherches sur la phagocytose. *Ann. Inst. Pasteur,* février 1896.

Brocq. — Les dermatites polymorphes doulour. à type circonscrit. *Presse méd.*, 1900.

Brouardel. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1870.

Carle et Montagard. — La mononucléose dans la variole chez l'enf. et chez l'adulte. *Province méd.*, 13 oct. 1900, p. 481.

— De l'éosinophilie dans un cas de dermat. herp. de Dühring. *Lyon méd.*, 22 septembre 1901.

Carrière. — Examen cytologique du liquide céphalo-rach. dans la sclérose en plaque. *Soc. de biol.*, 23 mars 1901.

— Modific. hist. du sang dans quelques intoxic. expér. *Bull. de la Soc. centr. de méd. du Nord,* nov. 1898, p. 567.

— Le sang dans la coqueluche et l'adénopathie trachéo-bronchique. *Soc. de biol.*, 1er février 1902.

Carrière et Bournoville. — Rech. hist. sur les altér. du sang dans les intoxic. exp. par l'acide carbonique. Contribution à l'étude de la pathog. des éosinophiles. *Soc. de biol.*, 1899, p. 108 à 110.

— Sur la présence des cell. éos. dans les crachats tuberculeux. *Soc. de biol.*, novembre 1898.

— Sur la valeur séméiologique des cell. éosinoph. des crachats tuberculeux. *Écho méd. du Nord,* novembre 1898, p. 567. *Soc. de biol.*, 11 février 1899.

Chantemesse. — Le globule blanc, 7 décembre 1898, n° 100, p. 329-332.

Chantemesse et Rey. — La formule hémoleucoc. de l'érysipèle, *Presse méd.*, 13 juillet 1899, p. 316.

Chauffard. — Un cas de pneumonie à rechute. *Lyon méd.*, 22 septembre 1901.

Courmont et Barbaroux. — Leucocytose polyn. de la fièvre typhoïde. *Journ. de phys. et de path. gén.*, juillet 1900, p. 577.

Courmont et Duffau. — Du rôle de la rate dans les infect. Étude expér. des effets de la splénect. au point de vue de la lutte de l'organis. contre div. mal. infect. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* Paris, mai 1898.

— Nouvelles recherches exp. concernant l'infl. de la splénect. sur les infect. *Province méd.*, 19 mars 1898.

Courmont et Montagard. — La leucocytose dans la rougeole. *Prov. méd.*, 7 septembre 1901.

— L'hématologie dans la variole. *Prov. méd.*, juillet 1900, p. 557.

— Leucocytose dans la variole. *Soc. de biol.*, 16-30 juin 1900. *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1er septembre 1900, p. 557 et 771.

— La mononucléose dans la variole chez l'enfant et chez l'adulte. *Prov. méd.*, 13 octobre 1900, p. 481.

Courmont et Lesieur. — *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1901, p. 599.

Courmont, Montagnard et Péhu. — Leucocytose dans la rougeole. *Soc. méd. des hôp.*, 26 juillet 1901.

Christol et Kiener. — *Acad. des sciences*, 1858.

Croly (O. de). — Sur la disparition de la toxine dipht. injectée dans le sang. *Arch. de pharmacodynamie*, III, 1 et 2.

Cuénot. — Étude sur le sang et les glandes lymph. dans la série animale. *Arch. de zool. expér. et gén.*, 1re partie vertébrés, 6e partie invertébrés, 1891.

Dargein et Tribaudeau. — Hémodiagnostic des kystes hydatiques. *Soc. de biol.*, 16 novembre 1901.

Danlos. — Érythème polym. ou maladie de Duhring. *Soc. fr. de derm. et de syph.*, 1900.

Debove. — Manuel de diagnostic méd., t. II, 1900.

Delamare. — Note sur les glob. éosinophiles et les hématies nucléées de gangl. lymph. normal. *Soc. de biol.* Paris, 1901, n° 29, p. 849-850.

Dominici. — Considérations sur la réaction normoblastique du sang. Le normoblaste et la réaction normobl. d'Erlich. *Arch. gén. de méd.*, avril 1898.

— Polynucléaires et macrophages. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, janvier 1902.

— Macrophages et cellules conjonctives. *Soc. de biol.*, 19 octobre 1901.

— Rapport existant entre les variations leucocytaires et l'appar. d'hématies nucléées dans les infect. exp. *Soc. de biol.*, 24 juillet 1897.

— Infection, réaction des appareils hématopoiétiques chez le lapin. *Soc. de biol.*, 14 mars 1899.

— Éosinophilie, réaction de la moelle osseuse. *Soc. de biol.*, 20 janvier 1900, juin 1901.

— Considér. sur les leucémies. *Soc. de biol.* Paris, 1900.

— Sang et moelle osseuse. Traité d'hist. path. Cornil et Ranvier, t. II, 1902.

— Les éosinophiles du sang de lapin. *Soc. de biol.*, 4 mars 1899.

Dumont. — Formule hémoleucocytaire normale. *Ann. de la policlinique de Lille,* 1900, 2e série, IV, p. 29-32.

Duval. — Précis d'histologie, 1900.

Erlich. — La leucocytose (Rapport). *IIIe Congrès intern. de méd.*, sect. anat.-path. Paris, 1900, 255-266.

Engel. — (Discussion). *Idem*, p. 284.

Gaucher et Bensaude. — *Soc. de derm.*, 1896.

Gaucher et Gastou. — *Arch. de derm.*, 1896.

Gebritchewsky. — Sur les propriétés chimiotaxiques des leucocytes. *Ann. Inst. Pasteur,* 1890.

Gilbert. — Traité de médecine (Article : Maladies du sang).

Gilbert et Weil. — Les leucocytes dans la chlorose. *Soc. de biol.*, 4 février 1899.

Grancher. — Globules blancs à l'état physiol. *Soc. de biol.*, 10 juin 1876.

Giraudeau. — Sur un cas de leucocythémie splénique. *Arch. de physiologie*, 1884.

Hallopeau et Laffite. — *Annales de derm. et syph.*, 1896.

Hallopeau et Dausset. — *Annales de derm. et syph.*, 1896.

Haushalter. — Sur les propriétés chimiotaxiques des leucocytes. *Ann. Inst. Pasteur.*

Haushalter et Spillmann. — Altération de la moelle oss. au cours des inf. et intox. chez les jeunes animaux. *Soc. de biol.*, 22 juillet 1899.

Hayem. — Le sang, 1899.

— A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.* Paris, 1900, s. XXII, p. 258-260.

— Leçons sur les maladies du sang (Masson et C^ie^, édit.).

Hédon. — Sur l'agglutination de glob. sang. par les agents chimiques et les conditions du milieu qui la favorisent ou l'empêchent. *C. R. Acad. sciences*, 1900.

Jolly. — Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs dans la leucémie. *Soc. de biol.*, 8 janvier 1902.

— Sur la karyokinèse des cellules osseuses dans la moelle oss. *Soc. de biol.*, 22 avril 1899.

— Les globules blancs dans les états morbides, les leucocytes. Rapport *XIII^e^ Congrès intern. de méd.*, sect. d'anat. et path. Paris, 1900.

— Sur quelques points de l'étude des globules blancs dans la leucémie. A propos de la fixation du sang. *Arch. de méd. exp.*, 1902, p. 73, 100, n° 1.

— Les globules blancs dans la leucémie. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, janvier 1902.

— Sur les mouv. amiboïdes et le noyau des cellules éosinophiles. *Soc. de biol.*, 21 mai 1898, p. 554.

Jolly. — De la numération des diff. variétés de globules blancs du sang. *Arch. de méd. expér.*, 1896, p. 510.

— Physiologie path. du sang. In Traité d'hist. path. de Cornil et Ranvier, 1902.

— Recherches sur la valeur morphol. et la signific. des types de globules blancs. *Thèse*, Paris, 1898.

Josué. — De l'origine des leucoc. dans la moelle des os à l'état normal et dans les infections. *XIII^e Congrès int. de méd.*, sect. de path. gén., 2 au 9 août 1900.

— De la fixation des leuc. par le chloroforme. *Soc. de biol.*, 15 juin 1901.

Labbé. — Du ganglion lymphatique dans les affections aiguës. *Soc. de biol.*, 12 novembre 1898.

— Affections parasitaires. Valeur diagn. et pron. des leucoc. *Arch. gén. de méd.*, juin 1902, p. 837.

— Le ganglion lymphatique. *Thèse*, Paris, 1898.

— Présence des cellules éos. dans un cancer de l'estomac et dans les gangl. correspondants. *Bull. et Mém. de la Soc. anat.* Paris, 1899, p. 85-90.

Labbé et Ferrand. — *Soc. méd. des hôp.*, 14 juin 1901.

Laignel-Lavastine. — L'éosinophilie sanguine, signe d'appendicite. *Soc. méd. des hôp.*, 19 avril 1901.

Lambard. — Contribution à l'étude physiol. du leuc. *Thèse*, Paris, 1901.

Launois et Weil. — Éosinophilie et parasitisme vermineux chez l'homme. *Soc. méd. des hôp.*, 7 novembre 1902.

Lenoble. — Deux cas de leucocyth., leucémie gangl. et leuc. myélog. Étude critique de la dualité des leucémies. *Inst. de bibliogr. scientif.* Paris, in-8, 25 pages, 1 figure.

Lépine. — Hémodiagnostic des kystes hydatiques, éosinophilie. *Soc. de biol.*, 8 mars, p. 285.

Lerredde. — Lésions sanguines dans les érythèmes. *Soc. de biol.*, 4 février 1899.

— La dermatose de Duhring. *Gaz. des hôp.*, 1898.

— Dermatite de Duhring. *Soc. fr. de derm. et syph.*, 1899.

Lerredde et Besançon. — Princip. formes cellul. des tissus conjonct. et du sang. *Presse méd.*, 23 novembre 1899.

Lerredde et Dominici. — *Soc. de dermat. et syph.*, 1899.

Leredde et Loeper. — L'équilibre leucocytaire. *Presse méd.*, 25 mars 1899.

Leredde et Perrin. — Anat. path. de l'herpès gestationis et de la dermatose herpét. *Soc. de derm. et syph.*, 1895.

Loewy et Paris. — Sur quelques modific. du sang dans l'anesthésie par le chloroforme. *Soc. de biol.*, 15 février 1902.

C. Levaditi. — Le leucocyte et ses granulations. Collect. *Scientia*. C. Naud, édit. Paris, 1902.

— Un cas de leucémie myélogène. Consid. sur la mastzellen leucocytose et sur l'hétérochromasie des granuleuc. *Journal de phys. et de path. gén.*, mai 1901.

— Contribution à l'étude des mastzellen et la mastzellen leucocytose. *Thèse*, Paris, 1902.

Ligouzat. — Les cellules éos., leur signific., leur valeur diagnostique. *Thèse*, Lyon, 1894.

Limasset. — Essai sur l'éos. dans le parasitisme vermineux chez l'homme. *Thèse*, Paris, 1901-1902.

Loeper. — Les réact. leuc. locales et génér. dans l'appendicite. *Bull. de la Soc. anat.*, 24 mai 1901, 351. — *Soc. anat.*, 12 janvier 1901.

— La leucocytose et l'équilibre leucoc. dans la pneumonie gauche. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, nov. 1899, p. 724.

Malassez. — *Thèse*, Paris, 1876.

Marino. — Méthode de color. de tous les éléments figurés du sang : hématies, leuc., éos., pseudo-éos., neutroph., lymphocytes, mastzellen, plaquettes. *Soc. de biol.*, 1902, n° 20.

Martel. — La leucocytose au cours de la typhoïde. *Thèse*, Lyon, 1899.

Marie et Guillain. — *Soc. méd. des hôp.*, 8 novembre 1901.

Mathis. — *Thèse*, Bordeaux, décembre 1901.

Maurel. — Recherches exp. sur les leuc. du sang (1 à 8, fasc. 8e). Paris, 1890-1892.

Mayet. — Numération des globules blancs. *Lyon méd.*, 3 février 1901.

Meunier. — *Arch. de méd. des enfants*, avril 1898.

— De la leucocytose dans la coqueluche. *Soc. de biol.*, 22 janvier 1898.

Metchnikoff et Besredka. — Recherches de l'action de l'hémotoxine sur l'homme. *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1900.

Mesingescu. — Contrib. à la morph. comparée des leucocytes. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, septembre 1902.

Mesnil. — Sur le mode de résistance des vertébrés inf. Contribution à l'étude de l'immunité. *Ann. Inst. Pasteur*, 1895, p. 301.

Milian. — Cyto-diagnostic des urines. *Soc. de biol.*, 12 octobre 1901.

— Lymphadénome et éosinophilie. *Soc. anat.*, 12 mai 1899.

Moncagé. — De l'amaigrissement chez les asthmatiques. *Arch. gén. de méd.*, janvier 1899.

Monod. — De l'anémie syphilitique. *Th.*, Paris, 1900, n° 62.

Montagard. — Technique de coloration des leucocytes. *Th.*, Lyon, 1901.

Montel. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption de certains médicaments introduits par voie hypoch. et périton. *Th.*, Bordeaux, 1900.

Nobécourt et Bigart. — Transformat. des poly. et des éosin. dans le péritoine du cobaye. *Soc. de biol.*, 1900 p. 1021, 1022.

Nobécourt et Merklen. — *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1901, p. 428.

Parmentier. — Article *Sang*, in Traité Brouardel.

Pavillard. — Recher. sur la leucocytose de la tubercul. pulm. *Th.*, Paris, 1900, n° 324.

Perrin. — Dermatose de Duhring pendant la grossesse. *Th.*, Paris, 1895.

Prat. — Étude sur la leucocyt. totale et polymorphe dans l'immunisation expér. par la toxine diphtér. *Thèse,* Lyon, 1901.

Ravaut. — Le diagnostic des épanch. séro-fibrin. de la plèvre. Cytodiagnostic. *Th.,* Paris, 1901.

Renaut. — Traité pratique d'histologie, t. I, ch. II, p. 95.

— Les globules blancs du sang dans les états morbides. *XIII^e congrès int. méd.* (*sect. anat. path.*) Discussion 281, 284. Paris.

Roger et Josué. — L'épreuve du vésicatoire. *Presse méd.,* 8 mai 1901, p. 215.

— Des modific. de la moelle osseuse dans l'infect. charbonn. *Soc. de biol.,* 17 juillet 1897.

— Des mod. de la moelle oss. dans l'infect. staphylococc. *Soc. de biol.,* 27 mars 1897. *Presse méd.,* 13 mars 1897.

— Des mod. de la moelle oss. dans l'infect. diphtérique. *Soc. de biol.,* 12 décembre 1896.

Rouget. — La leucocytose et les phagocytes hématophages. *Soc. de biol.* Paris, 1900.

Roux. — De l'étiologie de l'asthme. *Th.,* Paris, 1902. *Prov. méd.,* 1890, t. LXIV.

Sabrazès. — L'éosinophilie chez les adénoïdiens. *Arch. de laryngol.,* janvier 1900.

— Rapport sur l'adénie et la leucémie. *Congrès de Lille,* 1899, p. 15.

Sabrazès et Mathis. — Études du sang dans le zona idiopathique. *Soc. de biol.,* 1^er décembre 1900.

— Étude du sang, formule hémol. dans le zona. *Rev. de méd.,* 10 mars 1902, p. 251.

— Note sur l'état du sang dans la syphilis, le tabes et la paralysie génér. *Soc. de biol.,* 12 janvier 1902.

Sabrazès et Colombat. — Action de la bactéridie charbonneuse sur un poisson marin, l'hypocampe. *Ann. Inst. Pasteur,* 1894, p. 690.

Sabrazès et Muratet. — Granulations mobiles dans les globules

du sang de certains poissons. *Gaz. hebd. Soc. méd. de Bordeaux*, 1900, XXI, 208.

Sacquepée. — Formule hémo-leucocytaire de la scarlatine. *Arch. de méd. exp.*, janvier 1902, p. 101.

— Formule hémoleucocyt. des oreillons. *Id.*

— Formule hémoleucocyt. de la scarlatine et des oreillons. *Ann. Journ. de phys. et de path. gén.*, mars 1902, p. 368.

Siaweillo. — Sur les cellules éosinophiles. *Ann. Inst. Pasteur*, 1895, p. 289.

Sicard et Blais. — Éosinophilie dans la filariose humaine. *Soc. de biol.*, 5 décembre 1902.

Sicard et Guillain. — Recherches hist. dans quelques maladies du syst. nerveux. *Congrès méd. Inst.* Lille, 1899. *Rev. de neurol.*, 1899, p. 375.

Simonnot. — Cristaux de Charcot-Leyden. *Th.*, Paris, 1896.

Soumaire. — Contribution à l'étude de l'éosinophilie dans la mal. de Duhring et dans certaines dermat. *Th.*, Lyon, 1901, n° 179.

Tissot. — Cytologie du pus. *Soc. de biol.*, 30 novembre 1902.

Tuffier et Milian. — Cyto-diagnostic. Péritonite tuberc. et kyste de l'ovaire. *Soc. de biol.*, 27 avril 1901.

— Formule hémoleucocy. des néoplasmes. *Soc. anat.*, 1901.

— Hématologie d'une suppur. chaude. *Soc. anat.*, Paris, 18 octobre 1901.

Van der Stricht. — Origine des globules sanguins de l'aorte et de l'eudocarde chez les embryons de sélaciens. *Soc. de biol.*, 14 mars 1896.

Vincent. — Contrib. à l'étude du processus leucocyt. de la malaria. *Ann. Inst. Pasteur*, 1897, p. 891.

Vaquez et Clerc. — Éosinophilie dans la filariose humaine. *Soc. de biol.*, 5 décembre 1902.

Weill. — Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection variolique, *Th*, Paris.. 1900, n° 224.

Vidal et Lesné. — Adénie et éosinophilie. *Bull. et mém. de Soc. méd. des hôp.*, 7 juillet 1899, p. 696.

Vidal et Ravaut. — Cytodiagnostic des épanch. séro-fibr. de la plèvre et de quelques autres épanch. séreux et pathol. *XIII^e^ congrès int. de méd.*

Publications allemandes.

Arosoy et Philip. — Ueber die Anfertigung von Sputumschnitten und Darstellung des Eosinophillenzellen in demselben. *Deutch, med. Wochenschr.*, 1892.

Arnold. — Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. *Virch's Archiv.*, v. CXI, f. 3.

— Die corpusculären elementen des Froschblutes. *Virchow's Arch.*, vol. CXLIII.

— Die Farburchsel der Zellengranula insbesonderer der Acidophilen. *Centr. f. allg. Path.*, vol. X, n^os^ 21 et 22.

— Ueber granula finbung lebender und überlebender Lymphocyten. *Arch. f. Path. anat. und physiol.*, ch. III, 1900.

— Ueber die feinere Structur hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen. *Arch. path. Anat. u. physiol.*, CVLIV.

— Ueber Theilungsvorgänge ander Wanderzellen. *Arch. f. mikros. anat.*, 1887.

Askanazy. — *Virch. Arch.*, vol. CXXXVII, 1894.

Aldehoff. — *Prager med. Woch.*, 1891.

Appelbaum. — Blutuntersuchungen an Phtisikern. *Berl. Klin. Woch.*, janvier 1902.

— Analy. dans *Jo. de Phys. et Path. génér.*, 1902, p. 370.

Bäumler. — *Corresp. für schw. Aertzte*, 1881, n° 19.

Becker. — *Deutsch. med. Woch.*, 1900, n° 36.

Bettmann. — Ueber eosinophilezellen in gonorrhaischen Eiter. *Arch. f. Derm. u. syph.*, XLIX, 2-5.

Bettmann. — Erwiderung auf vorstehenden artikel des Herrn Dr Grunwald : Die Bedeutung der hypeosinophilen Granula. *Centralb. f. Innere. med.* Leipzig, 1900, XXI, 348.

— Les éosinophiles dans les bulles cutanées. *Munch. med. Wochenschrift*, 1899, vol. XL.

— Ueber das Verhalten eosinophilen Zellen in Hautblaten. *Munch. med. Woch.*, 1898.

— Die praktische Bedeutung der eosinophilen Zellen. *Volkmann's Sammlung Klin. Vorträge*, 1900, n° 256.

Berg. — Blutuntersuchung bei Scharlate. *Arch. f. Kinderheilkunden.* Bd. 25.

Berganzini. — Ueber das Vorkommen von granulierten basophilen u. acidophilen Zellen im Bindegewebe u. über die Art. sich. Sichtbar zu machen. *Anat. Anzeiger*, 1891.

Biegansky. — *Arch. f. derm. und syphil.*, 1892, t. XXIV.

Botkin. — Zur Morphologie des Blutes und der Lymphe. *Arch. f. path. anat. u. physiol.*, CXLV, 1896.

Benno-Lewy. — *Zeitsch. f. klin. med.*, vol. XL, fol. 1 et 2, et *Berl. klin. Wochensch.*, 1891.

Bucklers. — Ueber den Zusammenhang, der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot-Leydenschen Krystalle ou den Fäces bei Wurmkranken. *Munchen med. Wochensch.*, 1894, 21-41.

Canon. — Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. *Deutsche med. Wochensch.*, Leipzig, 1892, 206.

Cohnheim. — *Virch. Arch.*, vol. XL, 1867, et Recherches sur l'inflammation. Berlin, 1873.

Coenen. — *Virch. Arch.*, vol, CLXIII, 1901.

Dologa. — Blutbefund bei Malaria. *Fortschrift f. med.*, 1890.

Denys. — *Arch. de physiol. norm. et path.*, vol. X, 1887.

Deckanysen. — Anat. Anzeiger, vol. VI, n° 8.

Denys. — Rapport sur l'adénie et la leucémie. *Congrès de Lille*, 1899.

Engel. — Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. *Berlin. Verlang* von A. Hirschwald, 1898.

— Blutbefund bei einen Kind mit pseudo-perniciöser Anämie. *Virch. Arch.*, vol. CXXXV, fol. 3.

Erlich. — Farbenanalytische Untersuchungen zeit Histologie und Klinike des Blutes. Berlin, 1891.

— Ueber die specifischen Variationen des Blutes. *Verhandhung der Physiol. Gesellschaft zu Berlin,* 1891.

— La leucocytose (Rapport). *XIII^e Congrès de méd. Int.*, sect. anat.-path., 1900. Paris, 255-266. — *Ver. Charite Aertze.* Berlin, 1883. — *Charite Annal.*, 1888, vol. XII et XIII. — *Zeitsch. für klin. med.*, vol. I, fasc. 3.

Erlich et Lazarus. — Die Anœmie, 1re partie, Path. de Nottnagel. Vienner, 1898.

Epstein. — *Zeitsch. für klin. med.*, vol. LXXXI, 1877. — *Naturforsch. Versamm.* Nuremberg, 1893.

Finck. — Beitrag zur Kenntniss des Eiters u. d. sputums. *Thèse,* Bonn, 1890.

Felsenthal. — *Arch. für Kinderkeilkunden,* Bd. XV, 1893.

Funk. — Ein ungerhörlicherfall von Dermatitis herpetiformis Duhring. *Monatschefte Dermatologie,* 1893.

Fuchs. — Beiträge zur Kenntniss Entstehung des Vorkommens und der Bedeutung « eosinophiler » Zellen mit besonderer Berücksichtigung des Sputums. *Deut. Arch. klin. med.*, LXIII, 5-6.

— Ueber eosinophile Zellen mit besonderer Berücksichtigung des Sputums. *Centr. f. inn. med.*, 20 mai 1899.

Friedrich. — *Schmidt's Jahrbücher,* 1869, Bd CXLIV, p. 245.

Forster. — *Virch. Arch.*, vol. XXX, 1864.

Finger. — Blennorrhœ der Sexualorg. Vienne.

Frœnkel. — *Ver. in. med.* Berlin, 1900.

Gabritchwsky. — Klinische hematolog. Notizen. *Arch. f. exp. path. u. Pharm.*, 1891.

— Ueber die Vermehrung der eosinophilen Zellen im

Blute bei Asthma bronchiale. *Arch. f. exp. path. und pharmak.*, Bd 28, 1891, p. 92.

Goldmann. — Beiträge zu der Lehre von den malignen Lymphom. *Centralblatt für all. Path.*, 1892.

Gumprecht. — Leukocytenzerfall im Blute Leukœmie und schweren Anemien. *Deutch. Arch. für Klinick. med.*. LVII, 5-6.

Grawitz. — Klinische Path. des Blutes. Berlin, 1896, Euslin.

Griesinger. — Leukœmie und Pycœmie. *Virchow's Arch.*, 1853.

Grunwald. — Le sang, les crachats et les tissus de l'homme. *Centralbl. f. Inmere med.*. 1896, n° 30.

— Die Bedeutung hypeosinophilen Granula. *Centr. f. inn. méd.* Leipzig, 1900, XXI. 345-348.

Golastch. — *Fortsch. der med.*, 1889, vol. XII.

Grunwen. — *Inaug. Disert.* Bonn, 1895.

Hahn. — Ueber die Beziehungen der Leukocyten zur bacteridicen Wokang des Blutes. *Arch. f. hyg.*, XXV, n° 2.

Hamburger. — Influence des faibles quantités d'acide ou d'alcali sur le volume des globules blancs ou des globules rouges. *Arch. für Phys.*, p. 31, 1898, analyse in Hayem, 1898, 2, p. 488.

Halla. — Hemoglobingehalt, etc. *Leitschrift für Heilkunde*, Bd IV, 1883, p. 188.

Heidenhain. — Beitrage zür Histologie und Phys. der Dunndarmschleimhaut. *Pflüger's Arch.*, 1888, syph., Helf.

Heinz d'Erlanger. — Fonctions de la rate. *Arch. für Path. anat. und Phys. vod Virchow*, 1902, 25 juin, Band C. S. XVIII (Helft 3, p. 435).

Hirschfeld. — Zur Kentniss der Histogenese der granulirten Knochenmarkzellen. *Arch. für Path. Anat. u. Physiol.*, CLII, 2.

Jaksch. — *Deutsch. med. Woch.*, 1893, vol. I.

Janowski. — Beitrag zur Kenntniss der weissen Blutkörperchen. *Centralbl. für all path.*, 1892.

Kanter. — Ueber das Vorkommen eosinophil. Zellen in mali-

gnen Lymphan bei enigen anderen Lymphorusenerkrankungen. *Centralbl. f. allg. Path.*, 1894.

Klein. — *Wolkmann Sammlung*, 1893.

— Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes. *Centralbl. f. innere med.*, 28 janvier et 4 février 1899.

Krypiakiewicz. — *Wienn. med. Woch.*. 1893, vol. I.

Kapossi. — Path. u. therap. der Hautkrank., 1893.

Lewy. — Die Beziehungen der Charcot Leyden'schen Krystalla zu den eosinophile Zellen. *Zeitsch. f. Klin. med.*, XL, 1-2, 1900.

Lowy et Richter. — Zur Biologie der Leukocyten. *Arch. f. Path. anat. u. Phys.*, CLI, 2, 1898.

Limbeck. — Praktische Ergebnisse modernen Blutuntersuchung am Krankenbette. *Wien. med. Woch.*, 30 janvier, 6-13 et 20.

— Einige neuere Arbeiten uber Leukœmie in Leucocytose. *Centr. f. allg. Path. u. Phys. An.*, 1891.

Lœwit. — Ueber die Bildung roth. und weiss. Blutkörperchen. *Sitzungsber. d. Kais. Akad. in Wien*, 1883.

— Ueber Neubildung u. Zerfall weiss. Bluskörperchen. *Id.*, 1885.

— Beitrag z. Leukœmie. *Id.*, 1887.

— Die Beschaffenheit d. Leukocyt. bei d. Leukœmie. *Id.*, 1887.

Leichtenstern. — Bemerkung. zu Dr. Bucklers Artikel: Ueb. den Zusammenhang der eosinophilen Zellen im Blute mit den Charcot'schen Krystallen in den Fäces bei Wurmkranken. *Munich. med. Wehnsch.*, 1894, 125.

Lœwit. — Ueber eosinophilen Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. *Deut. med. Wochensch.*, n° 12, 1892.

Mandybur. — *Wien. med. Woch.*, 1892.

Meyer et Michaelis. — *Soc. méd. intern. de Berlin*, 24 juin et 1er juillet 1901.

Michaelis et Wolf. — Ueber Granula in Lymphocyten. *An Journal de Phys. et Path. gen.*, 1902.

Michaelis et Wolff. — Zur Granula der Lymphocyten. *Virchow's Arch.*, 1902.

Muller. — Ueber Mitose an eosinophilen Zellen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1892.

— Zur Leukœmie Frage. *Deut. Arch. f. klinische med.*, 1891.

— Zur Frage d. Blutbildung. *Sitzungsber d. k. Akad. d. Wissens in Wien.*, 1899.

Muller et Rieder. — Sur la présence et la signific. des cell. éos. du sang de l'homme. *Arch. f. klin. med.*, 1891.

Leyden. — Ueber eosinophilen Zellen aus. d. Sputums v. bronchial Asthma. *Deut. med. Woch.*, 1891.

Metchnikoff. — *Virch. Arch.*, t. CVII.

Neusser. — Klin. hemat. Mitteilungen. *Wiener Klin. Woch.*, 1892.

Neumann et Kanried. — *Wien. Klin. Woch.*, 1893.

Noorden. — Beiträge zur Path. des Asthma bronchiale. *Zeitschr. Klin. med.*, 1892.

Pappenheim. — Wie verhalten sich die Unna'schen Plasma Zellen zu lymph. Analyse in *J. de Phy. et path. gen.*, mars 1902.

Possner et Lewin. — Farbenanalytischen Untersuchungen über gonorrhoïschen Eiter. *Derm. Zeitschrift*, 1894.

Quincke. — Ueber Siderosis. *Deutsch. Arch. f. Klin. med.* Bd. XXV, s. 56 et Bd. XXVII, s. 193.

Rubinstein. — Les modifications de la moelle oss. dans la leucocytose. *Zeitsch. f. Klin. med.*, 1901, vol. XLII, p. 161.

Rosin et Bibergeil. — Ueber die Vitalfarbung des Blutes. Analys. in *J. de Phys. et d'an. path.*

Rille. — Ueber morph. Veræenderungen des Blutes, bei syph. und einigen Dermatosen. *Viener Klinische Wochen.*, 1893.

Rieder. — Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose. Leipzig, 1892.

Scarpeteti. — Ueher die eosinophilen Zellen des Kaninchen Knochenmarkes. *Arch. f. Nikros. Anat.*, s. 1891.

Schattenfroh. — Ueber Hitzbeständige bactericide leucocytenstoffe. *Munch. med. Wochensch.*, 30 août 1898.

Stadelmann. — Sur la valeur pronostique de la diazo-réaction et la prés. des cellules éos. dans les crachats des tuberculeux. *Soc. de med. Int.* Berlin, 20 mai 1901.

Spilling. — Blutuntersuchungen bei Leukœmie. *Th.,* Berlin, 1880.

Schwarze. — Ueber eosinophillen Zellen. *Th.,* Berlin, 1880.

Schultze. — Ein heisbarer oly. u. seine verwendung bei Unters. des Blutes. *Arch. f. mikros. Anat.,* t. I, Bonn, 1865.

Schmidt. — Beiträg. z. Kenntniss d. Sputums u. z. Pathol. d. Asthmabronch. *Wiener med. Wochensch.,* 1892.

Stern. — Diagn. Blutuntersuchungen bein abdominal Typhus. *Centr. Bl. f. inn. med.,* 5 décembre 1896.

Teichmüller. — Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum. *Deutsch. Arch. f. Klin. med.,* LX, 6, 1898.

Tettenhauer. — Ueber die Entstehung der acidophilen Leucocyten granula aus degenerirender Kernsubstanz. *Anat. Anzeiger,* J., 1893.

Turck. — Klinische Untersuchung uber das Verhalten des Blutes. *Vien.,* 1898.

Weiss. — Eine neue mikroch. Reaction der Eosinophillen Zellen. *Centralbl. die medicine Wissensch.,* 1891.

— Das Workom. u. die Bedeutung d. eosi. Zellen u. ihre Beziehungen z. Bioblastentheorie Altmann's. *Vien. medi z.* in *Presse med.*

Van de Velde. — État actuel de la question des rapports des propriétés bactéricides du sérum et des leucocytes. *Centr. f. Bakter,* 30 avril 1898.

Voswinckel. — Ueber das Vorkommen von eosinoph. Zellen und myelocyten in menschlichen Blute bei Erkrankung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. *Monat. f. Geburtsch. u. Gynakol.,* avril 1898.

Zangemeister et Wagner. — Sur le nombre des leucoc. du sang des femmes pendant la grossesse pendant et après l'accouch. *Deutsch. med. Woch.,* juillet 1902.

Zappert. — U. das. Vorkom. d. Eosinophilen Zellen in menschlich. Blute. *Zeitsch. Klin. med.,* XXII, 1893.

Zollikofer. — Ueber das Verhalten der Leukocy. des Blutes bei localen Hautreizen. *Deut. Arch. f. Klin. med.,* LXIX, 3-4.

Publications russes.

Broïdo. — Travaux russes sur la leucocytose. *Gaz. hebd. de méd. et ch.,* 7 septembre 1895.

Georgiewsky. — La leucocytose chez les animaux dératés. *Bolnitsch. gaz. Botkina,* 1895, n° 13, analyse in *Presse méd.,* 1895, p. 196.

Jawein. — *Th.,* Saint-Pétersbourg, 1896.

Kroumbiller. — *Th.,* Saint-Pétersbourg, 1898.

Kotchetkoff. — Le sang dans la scarlatine. *Vratch.,* 1891, n° 41.

Nikifforoff. — Petit traité de technique microscopique. Moscou, 1893.

Ouskoff. — Le sang comme tissu. Saint-Pétersbourg, 1890.

Pitkianen. — Morphol. du sang dans la diphtérie, la scarlatine et l'érythème scarlatiniforme. *Th.,* Saint-Péterbourg, 1900.

Raïetzky. — Contrib. à l'étude de la fonction hématop. de la moelle oss. *Arch. Soc. biol.,* Saint-Pétersbourg, 1897, vol. V, p. 220.

Tchlenoff. — Des modifications de l'alcalinité du sang dans quelques maladies de la peau. *Vratch.,* février 1898.

— Modifications morphol. des leucocytes dans quelques dermat., mars 1898.

Wierinsky. — Maladies du sang et leurs méthodes de recherche clinique. Saint-Pétersbourg.

Publications anglaises ou américaines.

Allan Jamieson. — Remarks introd. to a debate on the subject

held at a special meeting of the Dermat. Soc. of London. *Brit. med. Jour. of dermat.*, 1898.

Barker. — On the presence of iron in the granule of the eosinophile leuco. *John Hopkin's Hosp. Bull.*, octobre 1894, n° 4.

Brown. — John. Hopkin's Hopital Bull., avril 1897.

Cabot. — Aguide to the clinical examination of the blood for diagnostic purposes. In-8°, 432. *New-York.*

Donain. — The corpusc. elements of the blood. *Report from New-York med. Journ.*, 1882.

Drysdade. — Présence des cellules éos. dans le sang des sujets atteints de pemphigus. *Soc. de Path.* Londres, 18 janvier 1898.

Garrot. — *The Lancet,* mai 1892.

Goblett. — The origin of antitoxin ; is it présent in the blood of some normal animals ? *The Lancet,* 5 août 1900.

Gulland. — A rapid method of fixing and staining blood. *Brit. med. Journ.*, 1897.

Horder. — Blood dust. *The Lancet,* 1899, p. 105.

Howard. — Report of a fatal case of trichinosi without eosin. but with large number eosinophilie cells in the muscle lesions with remarks on the origine of eosin. in trichinosis. *Philadelphia med. Journ.*, 2 décembre.

Pateck. — Eosinophilie excessive dans la trichinose. *Amer. med. J.*, 15 juin 1901.

Kautack. — Immunity Phagocytosis and chemotaxis. *Britisch med. J.*, 1892.

Kautack et Hardy. — On the characters and behaviour of the wandering (migrating) cells of the Froy, especially in relation to micro organism. *Proc. of the Royal soc. of London,* 52, nov. 1892. — (*Phil. trans.*, 185, 1894, p. 279, 318).

— The morphology and distrib. of the wandering cells of mamnalia. (*The Jo. of Phy. Cambridge,* 17, 1894, p. 81, pl. II).

Rogers. — *Brit. med. Jo.*, avril 1902.

Stephen et Cristophers. — *R. Society malaria reports*, 1901.

Soutworth. — The technique and diag. value of Erlich's method of staining the white blood corpuscule (*New-York M. J.*, 1893, 2-7).

Wharton Jones. — The blood corpuscule in its different phases of develop. (*Philos. transactions*, 1846).

Janowski. — Study on leucocyte of the blood. (*Kron. lek. warszana*, 1892, 285-293).

Publications italiennes.

Biffi. — Sulla nature e. s. signific. della granulazioni iodofile e di quelli eosinophile nei leucociti. *Il polyclinico*, 1901, VIII.

Bizzozero. — Sulla Funizione ematopœtica del midello della ossa. *Gaz. med. it. lomb.*, nov. 1868.

— Sub midolla ossa. *Morgagni*, 1869.

Castellino. — Ricerche sperimentali sui globuli bianchi. *Lavari di Congr. di med. int.* Milano, 1891, VII, p. 3-207.

Frassi. — Contributo alla conescenza della cellule eosinophile. *Clinica moderna*, 2 avril 1902.

Frederici. — Seméiologie et formule leucocytaire dans deux cas de kyste hydatique. *Revista crit. di clin. med.*, 23 août 1902.

Golgi. — Sulle alterazioni del midello del ossa nel variolo. *Rivista clin. di Bologna*, 1873, p. 238.

Ligorio et Giani. — Le sang dans l'ostéomyélite aiguë. *Riv. crit. di clin. med.*, 13 avril 1901.

Memmi. — I. leucociti eosinophili nelle cioti da echinococco nota preventiva. *Riv. crit. di clin. med.* Firenze, 1901, II, p. 233.

Piecci et Pieraccini. — *Li sperimentale*, IV, 1.

Radaieli. — Hématologie de la syphilis. *Il policlinico*, 1896.

Truffi. — *Giornale Italiano della malatti veneree et della pelle*, 1898. — *Clinique dermat. de Pavie*. Milan, 1899.

Memmi. — Eosinophilie de malades atteints de kystes hydatiques.

Congr. de la Soc. italienne de méd. int. Pise, 27 au 31 oct. 1901.

Addendum.

Pouchet. — Note sur les granulations hémoglobiques contenues dans cert. leucoc. *Soc. de biologie*, avril 1880.

Hardi et Lem Boon Keng. — On the changes in the number and character of the wandering cells of the Trog induced by the presence of curari or of Bac. anthracis (*The Jo. of Physiol. Cambridge*, 15, 1894, p. 361, 375, pl. XI).

Williams. — Eosinophilie et bases nucléines. *Boston med. J.*. 12 sept. 1901.

Portier. — L'oxydase du sang des mammifères et sa localisation dans les leucocytes. *Soc. de biologie*, 23 avril 1898.

Hankin. — Sur l'origine et la présence des alexines dans l'organisme. *Centralbl. für Bakter.*, t. XII, nos 22 et 23, pp. 777 et 809.

Verstraeten. — Note sur le sang des malades atteints de variole. *Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique*, 1875, p. 10005.

Pee. — Untersuch. ueber Leucocytose. Berlin, *thèse*, 1890.

Ponchet. — Note sur les leucocytes et la régénération des hématies. *Soc. de biol.*, 5 janvier 1878.

— Évolution et structure des noyaux des éléments du sang chez le triton. *Journ. de l'anat. et de la phys.*, 1879.

Demoor. — Contrib. à l'ét. de la cell. individ. fonction. du protopl. et du noyau. *Bull. de la Soc. belge de microscopie*, 1893-1894, XX. — *Archives de biologie*, 1895, XIII.

Billet. — De la form. hémoleuco. dans le paludisme.

Okamura. — Ueber Blutbefunde bei Xeroderma pigmentosum. *Arch. f. dermat. u. syph.*, LI, 1.

Leizius. — *Thèse* de Dorpat, 1889.

Einden. — Bigdragen tot de kennis van het bloet. *Thèse* de Leyde, 1896.

Laudenbach. — Rech. exp. sur la fonction hémat. de la rate. *Arch. de phys.*, juillet 1896.

Schlesinger. — Die leucocytose bei Diphterie. *Arch. f. Kinderheilk.*, XIX, 5-6.

Sacharoff. — Ueber die Entstehung der eosinophilen Granulationen des Blutes. *Arch. f. Mikr. anat.*, Bonn, 1895, 370-387.

Petrone. — Sur le sang. *Arch. it. de biologie*, 1901, XXXVI.

Propovici et Baznosano. — Contrib. à l'étude des parasites endoglob. du sang des vertébrés. *Bull. Soc. tc. de Bucarest*, 1901, 329-355.

Prus. — Secretorische fushinophile Degeneration. *Centralbl. f. alleg. path. u. Path. Anat.*, 1895, VI.

Erlich. — Les substances protectrices du sang. *Deutsch. med. Woch.*, 26 décembre 1901.

Elie Metchnikoff. — Influence de l'organisme sur les toxines. *Annales Instit. Pasteur*, 1897.

Hallopeau. — Les toxines en dermatologie. *Congrès de Moscou*, 1897.

Besredka. — Les leucocytes dans l'intoxication arsénicale. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, n° 3.

Pieraccini. — Granulations iodophiles et éosinophiles. *Li sperimentale*, 1902, fasc. V-VI, p. 641.

Teichmüller. — La bronchite éosinophilique. *Deutsch. Arch. für klin. med.*, LXIII, 5-6, 1899.

Rouslacroix et Benoit. — Formule hémoleucocytaire pendant la grossesse, le travail et les suites de couches. *Réunion biologique de Marseille*, 17 février 1903.

CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.

CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT